

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-256318

(P2000-256318A)

(43) 公開日 平成12年9月19日 (2000.9.19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 209/42		C 0 7 D 209/42	4 C 0 3 4
A 6 1 P 9/00		A 6 1 K 31/00	6 0 9 4 C 0 5 6
9/12			6 0 9 J 4 C 0 6 3
13/12			6 1 3 G 4 C 0 6 5
25/04			6 2 6 4 C 0 7 2
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 27 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-54676

(22) 出願日 平成11年3月2日 (1999.3.2)

(71) 出願人 000109831

トーアエイヨー株式会社

東京都中央区京橋3丁目1番2号

(72) 発明者 上元 和広

埼玉県大宮市天沼町2丁目293-3 トー
アエイヨー株式会社東京研究所内

(72) 発明者 小出 友紀

埼玉県大宮市天沼町2丁目293-3 トー
アエイヨー株式会社東京研究所内

(74) 代理人 100084733

弁理士 高橋 淳一

最終頁に続く

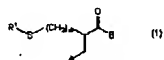
(54) 【発明の名称】 縮合複素環誘導体、その製造法およびそれを含有する医薬品

(57) 【要約】

【課題】 アンジオテンシン変換酵素阻害作用と心房性ナトリウム利尿ペプチド分解酵素阻害作用を併せ持つ医薬品の提供。

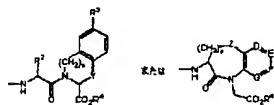
【解決手段】 一般式 (1)

【化1】



【式中、R¹ は水素原子または低級アシル基、Aはフェニル基またはベンジルチオ基を示す。Bは

【化2】



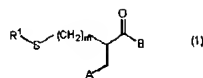
を示し (式中、R² 水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基、R³ 水素原子、低級アルキル基、ニトロ基、アミノ基またはピロリル基、R⁴ 水素原子または低級アルキル基を示す。D、E、FおよびGはいずれか1つが窒素原子を示し、その他はメチンを示す。Yおよび

Zはメチレン基、アミノ基、酸素原子またはイオウ原子を示す。nは0または1の整数を示し、pは1または2の整数を示す。)、mは0または1の整数を示す。] で表わされる縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容できる塩を有効成分として含むアンジオテンシン変換酵素阻害作用と心房性ナトリウム利尿ペプチド分解酵素阻害作用を有する両阻害剤。

【特許請求の範囲】

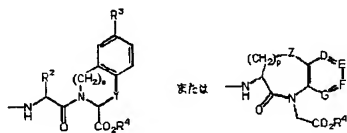
【請求項1】一般式(1)

【化1】



〔式中、R¹は水素原子または低級アルキル基、Aはフェニル基またはベンジルチオ基を示す。Bは

【化2】

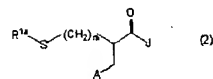


を示し(式中、R²は水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基、R³は水素原子、低級アルキル基、ニトロ基、アミノ基またはピロリル基、R⁴は水素原子または低級アルキル基を示す。D、E、FおよびGはいずれか1つが窒素原子を示し、その他はメチンを示す。YおよびZはメチレン基、アミノ基、酸素原子またはイオウ原子を示す。nは0または1の整数を示し、pは1または2の整数を示す。)、mは0または1の整数を示す。〕で表わされる縮合複素環誘導体またはその薬理的に許容できる塩。

【請求項2】(3S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、(2S)-1-[(2S)-2-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]インドリン-2-カルボン酸、(3S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-ベンジル-3-メルカプト-1-オキソプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、3-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 2-b]アゼピン-1-酢酸、3-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]アゼピン-1-酢酸、3-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]アゼピン-1-酢酸、(3S)-3-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ピリド[2, 3-b]チアゼピン-5-酢酸から選ばれた請求項1に記載の化合物。

【請求項3】一般式(2)

【化3】



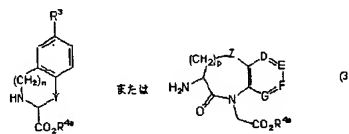
〔式中、R¹は低級アルキル基、Aはフェニル基またはベンジルチオ基を示す。Jは水酸基または、

【化4】



を示し(式中、R²は水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示す。)、mは0または1の整数を示す。〕で表わされる化合物と一般式(3)

【化5】



〔式中、R³は水素原子、低級アルキル基、ニトロ基、アミノ基またはピロリル基、R⁴は低級アルキル基を示す。D、E、FおよびGはいずれか1つが窒素原子を示し、その他はメチンを示す。YおよびZはメチレン基、アミノ基、酸素原子またはイオウ原子を示す。nは0または1の整数を示し、pは1または2の整数を示す。〕で表わされる縮合複素環誘導体を縮合させ、必要に応じて加水分解することを特徴とする請求項1に記載の化合物の製造法。

【請求項4】請求項1に記載の縮合複素環誘導体またはその薬理的に許容できる塩を有効成分とするアンジオテンシン変換酵素阻害作用と心房性ナトリウム利尿ペプチド分解酵素阻害作用の両阻害作用を併せ持つ高血圧、うっ血性心不全または腎機能疾患の治療薬もしくは予防薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規な縮合複素環誘導体またはその薬理的に許容できる塩を含有する医薬品および新規な縮合複素環誘導体の製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】心房性ナトリウム利尿ペプチド(以下、ANPと略記する。)および脳性ナトリウム利尿ペプチド(以下、BNPと略記する。)はおもに心臓において生成される循環器ホルモンとして血圧・体液量調節に関与している。特に高血圧やうっ血性心不全において心臓におけるANPおよびBNPの生合成が代償的に亢進することはよく知られており、BNPは心機能の有力なマーカーになり得ることが指摘されている。

【0003】しかしながら、ペプチドであるANPおよびBNPを臨床に応用することを考えた場合、経口剤としての開発が困難であることから適応は著しく制限され

る。現在、注射剤としてヒト型ANP製剤カルペリチド（サントリー）が上市されているが、適応は急性期の心不全のみに限られている。そこで、経口投与可能なANP関連製剤として心房性ナトリウム利尿ペプチド分解酵素（以下、NEPと略記する。）阻害剤の開発が進められた。ANPの生物学的半減期を延長させるNEP阻害剤は前負荷の上昇を伴ううっ血性心不全に対する治療薬として好ましいと考えられる。ところが、既存のNEP阻害剤は心機能改善作用が軽微であり、前負荷および後負荷軽減が明確に現れず開発を断念しているケースが多い。

【0004】一方、高血圧治療薬であるアンジオテンシン変換酵素（以下、ACEと略記する。）阻害剤は心不全治療薬としてNYHA重症度の改善が認められるなど一定の評価がなされており、特に難治性心不全で利尿剤との併用により運動耐容能や浮腫・呼吸困難などの心不全徴候の著明な改善が認められている。しかしながら、ACE阻害剤は食塩感受性高血圧には効果が小さく、さらに腎機能低下例では投与が制限され、腎クリアランス値の定期的なモニターが必要となる。また利尿剤との併用療法においては利尿剤由来の低カリウム血症や糖代謝異常などの副作用を生じるため多用することは好ましくない。

【0005】以上述べたように、NEP阻害剤およびACE阻害剤は新たな心不全治療薬として注目されているが、それぞれ問題点を有している。そこで新たな心保護作用を有する降圧剤としてACE阻害作用とNEP阻害作用を併せ持つ両酵素阻害剤が注目されるようになった。両酵素阻害剤は前負荷および後負荷の軽減が相乗的に作用することにより、それぞれの阻害剤を単独で利用した場合と比較して、より優れた高血圧および心不全治療薬になり得ることが期待されている。これまでに両酵素阻害作用を示す誘導体として、例えば置換アゼピン誘導体の特開平6-56790号公報に、置換チアゾロ[3, 2-a]アゼピン誘導体の特開平8-165293号公報に、ベンゾ縮合アゼピノンおよびペリジノン誘導体の特開平8-325152号公報に開示されている。しかしながら、上記のようにNEP阻害剤は心機能改善作用が軽微である場合が多く、両酵素阻害剤においてもNEP阻害作用に基づく前負荷の軽減作用が弱ければ、従来のACE阻害薬と比較して明確なメリットが見られないケースも有り得る。このため、両酵素阻害剤の開発においてはACE阻害作用とNEP阻害作用のバランスが重要であると考えられる。

【0006】

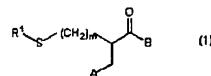
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、高血圧または心不全等の治療薬もしくは予防薬として有用なACE阻害作用とNEP阻害作用を併せ持ち、経口投与が可能でさらにACE阻害作用とNEP阻害作用のバランスがとれた両酵素阻害剤として有用な化合物を見いだ

すことにある。

【0007】

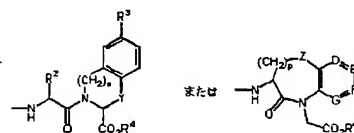
【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成するために鋭意検討した結果、新規な縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容できる塩が初期の目的を達成することを見出した。すなわち本発明は、一般式（1）

【化6】



〔式中、R¹ は水素原子または低級アルキル基、Aはフェニル基またはベンジルチオ基を示す。Bは

【化7】



を示し（式中、R² は水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基、R³ は水素原子、低級アルキル基、ニトロ基、アミノ基またはピロリル基、R⁴ は水素原子または低級アルキル基を示す。D、E、FおよびGはいずれか1つが窒素原子を示し、その他はメチンを示す。YおよびZはメチレン基、アミノ基、酸素原子またはイオウ原子を示す。nは0または1の整数を示し、pは1または2の整数を示す。）mは0または1の整数を示す。〕で表わされる縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容できる塩およびその製造法並びにACE阻害作用とNEP阻害作用を併せ持つ両酵素阻害剤としての使用に関する。

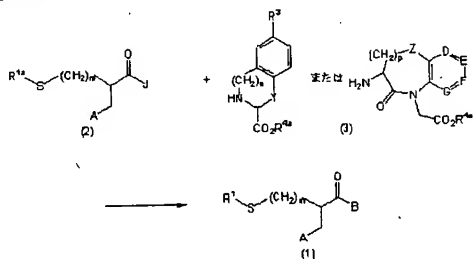
【0008】一般式（1）で表される縮合複素環誘導体の置換基R¹の低級アルキル基としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基またはピバロイル基が挙げられる。R²、R³およびR⁴の低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素数1ないし4個の直鎖状または分枝状またはハロゲン原子を置換した低級アルキル基が挙げられる。置換基R²のアラルキル基としては例えばフェニルメチル、1-ナフチルメチル等が挙げられる。なお、一般式（1）で表される化合物にはジアステレオ異性体および光学異性体が存在するが、これらのジアステレオ異性体、光学異性体およびこれらの混合物はすべて本発明に含まれる。

【0009】一般式（1）で表される化合物は、下記に示すような反応式で説明される製造法によって製造することができる。

【0010】すなわち、一般式（1）で表される化合物は、一般式（2）で表される化合物と一般式（3）で表される縮合複素環誘導体を縮合剤の存在下、不活性溶媒

中で縮合させ、必要に応じて $-S-R^1$ または $/$ 及び $-CO_2R^4$ を加水分解することによって製造することができる。

【化8】



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 A 、 B 、 D 、 E 、 F 、 G 、 J 、 Y 、 Z 、 m 、 n および p は前記と同義であり、 R^1 は低級アシル基、 R^4 は低級アルキル基を示す。)

【0011】縮合反応に用いる縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド（以下DCCと略す。）、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（以下EDCと略す。）、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム・ヘキサフルオロリン酸塩、ジフェニルホスホニアジド、 N 、 N' -カルボニルジイミダゾール等を使用することができる。縮合剤の使用量は、1当量ないし10当量、好ましくは1当量ないし3当量である。一般式(3)で表される化合物の使用量は、一般式(2)で表される化合物に対して1当量ないし10当量、好ましくは1当量ないし3当量である。反応に用いる溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒として用いることができる。反応温度は、 -30°C ないし用いた溶媒の沸点付近まで、好ましくは -10°C ないし室温である。反応時間は、通常30分ないし72時間、好ましくは30分ないし48時間である。なお、本反応は不活性ガス、例えばアルゴンガスまたは窒素ガス雰囲気で行うのが好ましく、必要に応じて N -ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン等の添加剤あるいはトリエチルアミン、ピリジン等の3級アミンを加えることができる。

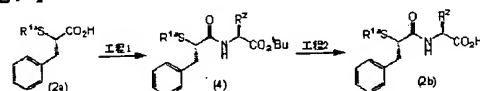
【0012】必要に応じて加水分解する場合とは、一般式(1)の化合物の R^1 が低級アシル基、 R^4 が低級アルキル基であるときに、加水分解により R^1 又は $/$ 及び R^4 を水素原子とすることを示し、このとき例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭

酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩等の塩基を使用することができる。また、例えば水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン等、あるいはこれらの混合溶媒を反応の溶媒として用いることができる。反応温度は、通常 -20°C ないし用いた溶媒の沸点付近まで、好ましくは 0°C ないし室温で行われる。反応時間は、通常15分ないし24時間、好ましくは30分ないし2時間である。なお、本反応は脱酸素溶媒下で行うのが好ましい。

【0013】本発明の前記一般式(2)で表される化合物および一般式(3)で表される化合物は、下記に示す製造法によって製造することができる。

【0014】化合物(2b)は、次の方法で製造することができる。すなわち、文献記載の方法[特開平7-48259号公報]に準じて合成することができる化合物(2a)を、DCC、EDC等の縮合剤を用いてアミノ酸tert-ブチルエステルと反応させ化合物(4)を合成した後、酸加水分解を行うことによりカルボン酸(2b)を製造することができる。

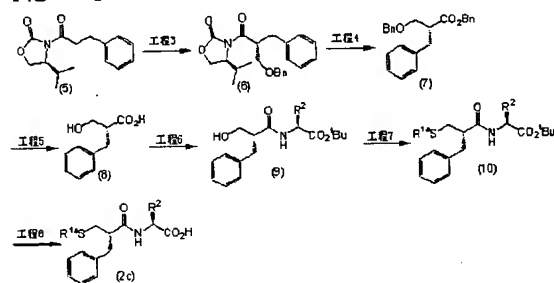
【化9】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同義である。)

【0015】化合物(2c)は次の方法で製造することができる。すなわち、公知の方法で得られる化合物(5)から文献記載の方法[工程3および4：ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー(J.A.M.Chem.Soc.), 112, 4011 (1990).]に準じて化合物(7)を合成し、パラジウム炭素等を触媒として用いた接触還元反応により脱保護を行い化合物(8)とした後、DCC、EDC等の縮合剤を用いてアミノ酸tert-ブチルエステルと反応させ化合物(9)を得る。次いで、光延反応によるアルキルチオ基の導入[工程7：シンセシス(Synthesis), 1 (1981).]および酸加水分解を行うことによりカルボン酸(2c)を製造することができる。

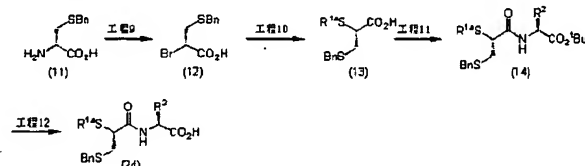
【化10】



(式中、 R^1 および R^2 は前記と同義である。)

【0016】化合物(2d)は次の方法で製造することができる。すなわち、公知の方法で得られる化合物(1

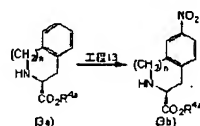
1) から、文献記載の方法〔工程9および10：特開平7-48259号公報〕に準じて化合物(13)を合成し、DCC、EDC等の縮合剤を用いてアミノ酸tert-ブチルエステルと反応させ化合物(14)を合成し



(式中、R^{1a} およびR² は前記と同義である。)

【0017】化合物(3b)は次の方法で製造することができる。すなわち、公知の方法で得られる化合物(3a)を発煙硝酸等によりニトロ化することによりアミン体(3b)を製造することができる。

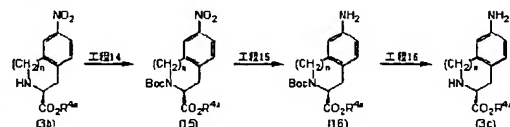
【化12】



(式中、R^{4a} およびnは前記と同義である。)

【0018】化合物(3c)は次の方法で製造することができる。すなわち、化合物(3b)のアミノ基をtert-ブトキシカルボニル(以下Bocと略す。)化し化合物(15)を合成した後、パラジウム炭素等を触媒として用いた接触還元反応によりニトロ基を還元し化合物(16)とし、次いで、トリフルオロ酢酸等によりBoc基の脱保護を行うことによりアミン体(3c)を製造することができる。

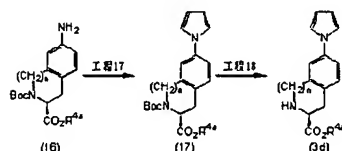
【化13】



(式中、R^{4a} およびnは前記と同義である。)

【0019】化合物(3d)は次の方法で製造することができる。すなわち、化合物(16)より文献記載の方法〔工程17：オーガニック・シンセシス・V (Org. Synth., V), 716 (1973).〕に準じて化合物(17)を合成した後、トリフルオロ酢酸等によりBoc基の脱保護を行うことによりアミン体(3d)を製造することができる。

【化14】



(式中、R^{4a} およびnは前記と同義である。)

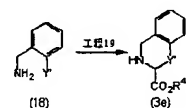
【0020】化合物(3e)は次の方法で製造すること

た後、酸加水分解を行うことによりカルボン酸(2d)を製造することができる。

【化11】

ができる。すなわち、公知の方法で得られる化合物(18)とグリオキシル酸を連続的脱水条件下閉環反応に付し、次いで、エステル化することによりアミン体(3e)を製造することができる。

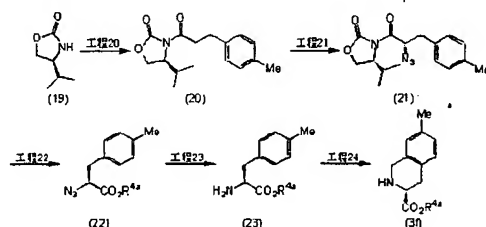
【化15】



(式中、Y¹ はアミノ基または酸素原子を示し、R^{4a} は前記と同義である。)

【0021】化合物(3f)は次の方法で製造することができる。すなわち、化合物(19)から文献記載の方法〔工程20、21、22および23：テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron. Lett.), 33, 3293 (1992).〕に準じて化合物(23)を合成した後、文献記載の方法〔工程24：シンセティック・コミュニケーション (Syn. Commun.), 25, 49 (1995).〕に準じて、ピクテット・スペングラー (Pictet-Spengler) 反応を行うことによりアミン体(3f)を製造することができる。

【化16】

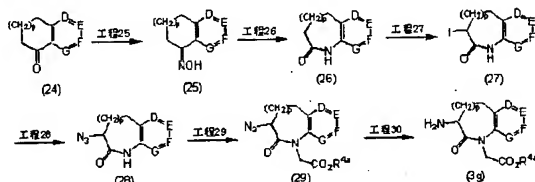


(式中、R^{4a} は前記と同義である。)

【0022】化合物(3g)は次の方法で製造することができる。すなわち、文献記載の方法〔薬学雑誌, 95, 1439 (1975). および薬学雑誌, 76, 1308 (1956).〕に準じて合成することができる化合物(24)から、文献記載の方法〔工程25および26：ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Heterocyc. Chem.), 15, 249 (1978).〕に準じて、オキシム化およびベックマン (Beckmann) 転位を行うことにより化合物(26)を得る。次に、文献記載の方法〔工程27および28：国際公開WO95/16692号公報〕に準

じてヨード化に続きアジド基の導入を行うことにより化合物(28)を合成した後、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等の塩基存在下、プロモ酢酸エステルを導入することにより化合物(29)を合成し、次いで、パラジウム炭素等を触媒として用いた接触還元反応によりアジド基の還元を行うことによりアミン体(3g)を製造することができる。

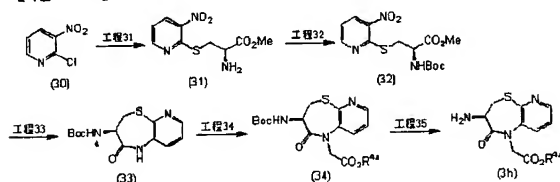
【化17】



(式中、R^{4a}、D、E、F、Gおよびpは前記と同義である。)

【0023】化合物(3h)は次の方法で製造することができる。化合物(30)から文献記載の方法[工程31:ケミカルアンドファーマシューティカル・ブルチン(Chem.Pharm.Bull.), 34, 1128 (1986).]に準じてシステインエチルエステルを導入した後、アミノ基をBoc化し化合物(32)を得る。次いで、加水分解、パラジウム炭素等を触媒として用いた接触還元によるニトロ基の還元およびDCC、EDC等の縮合剤を用いた閉環反応を行い化合物(33)を合成し、続いて、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等の塩基存在下、プロモ酢酸エステルを導入することにより化合物(34)を合成した後、トリフルオロ酢酸等によりBoc基の脱保護を行うことによりアミン体(3h)を製造することができる。

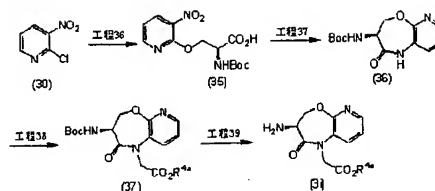
【化18】



(式中、R^{4a}は前記と同義である。)

【0024】化合物(3i)は次の方法で製造することができる。化合物(30)から文献記載の方法[工程36:ケミカルアンドファーマシューティカル・ブルチン(Chem.Pharm.Bull.), 34, 1128 (1986).]に準じてN-Boc-セリンを導入した後(35)、パラジウム炭素等を触媒として用いた接触還元によるニトロ基の還元およびDCC、EDC等の縮合剤を用いた閉環反応を行い化合物(36)を得る。続いて、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等の塩基存在下、プロモ酢酸エステルを導入することにより化合物(37)を合成した後、トリフルオロ酢酸等によりBoc基の脱保護を行うことによりアミン体(3i)を製造することができる。

【化19】



(式中、R^{4a}は前記と同義である。)

【0025】本発明化合物(1)のうち、下記に示す代表的な化合物のACE阻害作用およびNEP阻害作用について以下に詳述する。

【0026】〔試験化合物〕

(3S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(化合物A)

(2S)-1-[(2S)-2-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]インドリン-2-カルボン酸(化合物B)

(3S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-ベンジル-3-メルカプト-1-オキソプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(化合物C)

3-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,2-b]アゼピン-1-酢酸(化合物D)

3-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,3-b]アゼピン-1-酢酸(化合物E)

3-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]アゼピン-1-酢酸(化合物F)

(3S)-3-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-5H-1,5-ピリド[2,3-b]チアゼピン-5-酢酸(化合物G)

(3S)-3-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン-1-酢酸(対照薬)

【0027】〔ACE阻害作用試験〕ACE活性はピクイロード(Piquilloud)らの方法[バイオチミカ・エト・バイオフィジカ・アクタ(Biochem.Biophys.Acta), 206, 136 (1970).]を参考に、以下の方法で行った。

【0028】合成基質N-カルボベンジルオキシグリシルグリルアラニルヒスチジロイシンのメタノール溶

液 (2mg/ml) 40 μ l を検定混合液 (塩化ナトリウムの濃度が1%となるように、塩酸でpH8.3に調整した50mMトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン水溶液に溶解して調製した。) 1.5ml に添加した。試験化合物はジメチルスルホキシド (以下DMSOと略す。) に溶解し、0、5、10、30、50、100、300、500、1000nMとなるように検定混合液で希釈し、各100 μ l を検定混合液に添加した (DMSOの終濃度は0.1%以下)。検定混合液を37℃で10分間インキュベートした後、ウサギ肺由来ACEを添加し、37℃で60分間反応した。2N水酸化ナトリウム水溶液で反応を停止させた後、 α -フタルアルデヒドを添加し、37℃で10分間インキュベートした後、6N塩酸で反応を停止させ、蛍光分光計 (日本分光FP-77) で蛍光測定を行った。励起波長および蛍光波長は365および495nmであった。ACE阻害活性は検定混合液とコントロールとの蛍光強度の差から計算し、50%阻害を示す濃度 (IC_{50}) はプロビット法にて算出した。

【0029】[NEP阻害作用試験] ラット腎皮質よりオルロウスキー (Orlowski) とウィルク (Wilk) の方法 [バイオケミストリー (Biochemistry), 20, 4942 (1981).] に準じて粗精製したNEPを用いて、NEP活性を測定した。NEP活性はアルメノフ (Almenoff) とオルロウスキー (Orlowski) の方法 [バイオケミストリー (Biochemistry), 22, 590 (1983).] を参考に以下の方法で行った。

【0030】DMSOに溶解した合成基質グルタリルアラニルアラニルフェニル2-ナフチルアミドを検定混合

液 (塩化ナトリウムおよびポリオキシエチレン (10) オクチルフェニルエーテルをそれぞれの濃度が150mM、0.1%となるように、塩酸でpH7.4に調整した50mMトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン水溶液に溶解して調製した。) に終濃度38 μ Mとなるように添加した (最終のDMSO濃度は0.6%であった。)。試験化合物はDMSOに溶解し、10、30、50、100、300、500、1000nMとなるように検定混合液で希釈した後 (DMSOの終濃度は0.1%以下であった。)、各100 μ l を検定混合液に添加した。検定混合液を25℃で10分間プレインキュベートした後、粗精酵素100 μ l を添加し、25℃で25分間インキュベートした。次にファストガーネット (シグマ製) およびポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノラウレートそれぞれの濃度が250 μ g/ml、10%となるように、塩酸でpH4.2に調整した酢酸ナトリウム水溶液に溶解した調製液100 μ l を加えて反応を停止させ、攪拌後、分光光度計 (日立U-3300) で540nmの波長の吸光度を測定した。NEP阻害活性は上記の試験系における阻害曲線を求め、50%阻害を示す濃度 (IC_{50}) はプロビット法にて算出した。

【0031】これら試験化合物のACE阻害作用およびNEP阻害作用の IC_{50} 値を表1に示す。表示はいずれの作用についても IC_{50} 値が 9.9×10^{-8} Mないし 1.0×10^{-8} Mの場合は+、 9.9×10^{-9} Mないし 1.0×10^{-9} Mの場合は++、 9.9×10^{-10} M以下の場合は+++とした。

【表1】

試験化合物	ACE阻害作用 (IC_{50})	NEP阻害作用 (IC_{50})
A	+++	++
B	+++	+
C	++	++
D	++	++
E	++	+
F	++	++
G	++	++
対照薬	+++	++

【0032】一般式(1)に示される化合物は、ACE阻害作用およびNEP阻害作用が有用であると考えられる病態、例えば、高血圧、うっ血性心不全、心筋梗塞中またはこれに伴う心機能不全等の心血管疾患、腎不全、

シクロスポリン誘発腎障害等の腎疾患、緑内障、高アルドステロン症、急性ならびに慢性の痛みの治療薬もしくは予防薬として有用である。

【0033】本発明の化合物を医薬として用いる場合、

経口のまたは非経口的に投与することができる。すなわち、通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができる。あるいは、例えば殺菌溶液、懸濁液、乳液の剤型にしたものを注射の形で非経口的に投与することができる。前期の適当な投与剤型は、例えば許容される通常の坦体、賦型剤、結合剤、安定化剤、希釈剤に活性化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型に用いる場合は、例えば許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤を添加することもできる。投与量および投与回数は、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対して1日当たり1mgないし3000mg、好ましくは10mgないし300mgを1回ないし数回に分けて投与することができる。

【0034】

【実施例】以下に、本発明に用いられる原料化合物および本発明の化合物(1)の製造方法を、それぞれ参考例および実施例により具体的かつ詳細に説明する

【0035】[参考例1]

(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸 tert-ブチルエステル

(2S)-2-アセチルチオ-3-フェニルプロピオン酸ジシクロヘキシルアミン塩(811mg, 2.0mmol)を5%硫酸水素カリウム水溶液に懸濁し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下にてL-フェニルアラニン tert-ブチルエステル塩酸塩(885mg, 4.0mmol, 2.0eq.)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン(392mg, 2.4mmol, 1.2eq.)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(460mg, 2.4mmol, 1.2eq.)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈した後、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製し、標記化合物(636mg, 60%)を無色結晶として得た。

融点: 67-70°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.88-3.44 (m, 4H), 4.20 (t, 1H, J=7.7Hz), 4.64 (m, 1H), 6.51 (br, 1H), 7.22 (s, 10H).

IR (KBr) λ_{max}: 3388, 2974, 1731, 1692, 1653, 1515, 1287, 1158, 1131, 741, 699cm⁻¹.

[α]_D = -30.1° (c=0.10, CHCl₃).

【0036】[参考例2]

(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-メチル酪酸

tert-ブチルエステル

(2S)-2-アセチルチオ-3-フェニルプロピオン酸ジシクロヘキシルアミン塩(811mg, 2.0mmol)およびL-バリン tert-ブチルエステル塩酸塩(629mg, 3.0mmol, 1.5eq.)から参考例1と同様の方法により、標記化合物(423mg, 56%)を黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.84 (d, 3H, J=6.8Hz), 0.86 (d, 3H, J=6.6Hz), 1.44 (s, 9H), 2.13 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.96 (dd, 1H, J=8.1Hz, 14.0Hz), 3.34 (dd, 1H, J=7.5Hz, 14.0Hz), 4.17-4.44 (m, 2H), 7.24 (s, 5H).

IR (neat) λ_{max}: 3346, 2968, 1734, 1692, 1524, 1368, 1152, 633cm⁻¹.

[α]_D = -56.3° (c=0.12, CHCl₃).

【0037】[参考例3]

(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸

(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸 tert-ブチルエステル(727mg, 1.7mmol)をジオキサン(2.0ml)に溶解し、6N塩酸/ジオキサン溶液(10ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後減圧下溶媒を留去し、標記化合物(714mg, quant.)を黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.22 (s, 3H), 2.88-3.28 (m, 4H), 4.18 (t, 1H, J=7.7Hz), 4.82 (dd, 1H, J=5.5Hz, 9.7Hz), 6.55 (br, 1H), 7.21 (s, 10H).

IR (KBr) λ_{max}: 3298, 2962, 1740, 1653, 1527, 1500, 1452, 1254, 1194, 1122, 1080, 870, 738, 699, 615cm⁻¹.

【0038】[参考例4]

(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-メチル酪酸

(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-メチル酪酸 tert-ブチルエステル(398mg, 1.1mmol)から参考例3と同様の方法にて、標記化合物(362mg, quant.)を黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.92 (d, 6H, J=6.8Hz), 2.12 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.99-3.31 (m, 2H), 4.21 (dd, 1H, J=7.9Hz, 15.6Hz), 4.50 (dd, 1H, J=4.6Hz, 8.6Hz), 6.76 (br, 1H), 7.24 (s, 5H).

IR (neat) λ_{max}: 3304, 2962, 1734, 1653, 1539, 1254, 1203, 1119, 870, 699cm⁻¹.

【0039】[参考例5]

(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-3-ベ

ンジルチオ-1-オキソプロピルアミノ)プロピオン酸 tert-ブチルエステル

S-ベンジル-D-システイン (2.11 g, 10 mmol) を水 (50 ml) に懸濁し、濃硫酸 (2.6 ml) を滴下し溶液とした。続いて、臭化カリウム (4.17 g, 35 mmol, 3.5 eq.) を加えた後、氷冷下にて亜硝酸ナトリウム (1.10 g, 16 mmol, 1.6 eq.) の水溶液 (6.0 ml) を滴下し、そのままの温度で1時間攪拌した。酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去し、プロモ体を得た。続いて、チオ酢酸 (0.790 ml, 11 mmol, 1.1 eq.) をアセトニトリル (20 ml) に溶解し、水酸化カリウム (617 mg, 11 mmol, 1.1 eq.) を加え、室温で1時間攪拌した。その後、氷冷下にてプロモ体のアセトニトリル溶液 (5.0 ml) を加え、室温で3.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残査を酢酸エチルに溶解し5%硫酸水素カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:1) で精製し、アセチルチオ体 (1.91 g, 71%) を茶色油状物質として得た。引き続き、L-アラニン tert-ブチルエステル塩酸塩 (1.91 g, 3.5 mmol) をジクロロメタン (5.0 ml) に懸濁し、氷冷下にてアセチルチオ体 (1.91 g, 7.0 mmol, 2.0 eq.)、トリエチルアミン (0.490 ml, 3.5 mmol, 1.0 eq.)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン (1.14 g, 7.0 mmol, 2.0 eq.) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.34 g, 7.0 mmol, 2.0 eq.) を加え、そのままの温度で30分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈した後、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製し、標記化合物 (1.28 g, quant.) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.48 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.69 (dd, 1H, $J=7.9\text{Hz}$, 13.8Hz), 3.01 (dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 13.8Hz), 3.77 (s, 2H), 4.08 (q, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 4.36 (dd, 1H, $J=7.9\text{Hz}$, 8.6Hz), 6.60 (br, 1H), 7.31 (s, 5H).
IR (neat) λ_{max} : 3328, 3064, 2980, 1737, 1692, 1524, 1455, 1368, 1227, 1132, 707, 627 cm^{-1} .

【0040】[参考例6]

(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-3-ベンジルチオ-1-オキソプロピルアミノ)プロピオン酸 tert-ブチルエステル (1.83 g, 5.0 mmol) をジオキサン (5.0 ml) に溶解し、濃塩酸 (2.0 ml) を加え室温

で24時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した後、水層を6N塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (965 mg, 81%) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (d, 3H, $J=7.5\text{Hz}$), 2.32 (s, 3H), 2.71-3.09 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.38-4.65 (m, 2H), 6.55 (br, 1H), 7.31 (s, 5H).
IR (neat) λ_{max} : 3304, 2968, 1737, 1653, 1533, 1455, 1254, 1209, 1119, 870, 702, 618 cm^{-1} .

【0041】[参考例7]

(4S)-3-[(2S)-2-ベンジル-3-ベンジロキシ-1-オキソプロピル]-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン

ジイソプロピルアミン (3.20 ml, 23 mmol, 1.1 eq.) をアルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、 -78°C にて1.71M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (13.5 ml, 23 mmol, 1.1 eq.) を加え、そのままの温度で30分間攪拌した後、(4S)-3-(3-フェニル-1-オキソプロピル)-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン (5.49 g, 21 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (15 ml) を滴下した。そのままの温度で30分間攪拌した後、ベンジルクロロメチルエーテル (3.62 g, 23 mmol, 1.1 eq.) を加え、 -78°C から徐々に昇温し -20°C で4時間攪拌した。氷冷下にて2N塩酸を加え、減圧下溶媒を留去した後、残査を酢酸エチルに溶解し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=15:1) で精製し、標記化合物 (4.98 g, 62%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81 (d, 6H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.21-2.38 (m, 1H), 2.84-2.96 (m, 2H), 3.64-3.79 (m, 2H), 4.06-4.28 (m, 4H), 4.49 (s, 2H), 7.22-7.28 (m, 10H).

IR (neat) λ_{max} : 2962, 2926, 1776, 1704, 1494, 1455, 1389, 1299, 1203, 1140, 1098, 750 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}=42.1^\circ$ ($c=0.21$, CHCl_3).

【0042】[参考例8]

(2S)-2-ベンジル-3-ベンジロキシプロピオン酸ベンジルエステル

ベンジルアルコール (2.50 ml, 24 mmol, 2.0 eq.) をアルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン (25 ml) に溶解し、氷冷下にて1.71M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (10.7 ml, 18 mmol, 1.5 eq.) を加え、そのままの温度で10分間攪拌した後、(4S)-3-[(2S)-2-ベンジル-3-ベンジロキシ-1-オキソプロピル]-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン (4.64 g, 12 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (40 ml) を30分間かけ

て滴下し、氷冷下で1時間攪拌した。氷冷下にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧下溶媒を留去した後、残渣をクロロホルムに溶解し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、 H_2O 過後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20：1）で精製し、標記化合物（3.00 g, 68%）を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.96-3.08 (m, 2H), 3.61-3.73 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.25-7.28 (m, 15H).

IR (neat) λ_{max} : 3018, 2926, 2860, 1737, 1455, 1161, 1095, 1026, 741, 699cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = 4.54^\circ$ ($c=0.11$, CHCl_3).

【0043】[参考例9]

(2S)-2-ベンジル-3-ヒドロキシプロピオン酸 (2S)-2-ベンジル-3-ベンジロキシプロピオン酸ベンジルエステル (2.73 g, 7.6mmol) をメタノール (10ml) に溶解し、10%パラジウム/炭素 (270mg) を加え、水素雰囲気下、常圧、室温で3時間攪拌した。セライト H_2O 過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=10：1）で精製し、標記化合物 (1.04 g, 76%) を無色粉末として得た。

融点：58-60°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.92-2.99 (m, 3H), 3.74-3.79 (m, 2H), 7.26-7.36 (m, 5H).

IR (KBr) λ_{max} : 3568, 3292, 3028, 2956, 1737, 1692, 1212, 1146, 1071, 1014, 696cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = 14.4^\circ$ ($c=0.12$, CHCl_3).

【0044】[参考例10]

(2S)-2-((2S)-2-ベンジル-3-ヒドロキシ-1-オキソプロピル)プロピオン酸tert-ブチルエステル

(2S)-2-ベンジル-3-ヒドロキシプロピオン酸 (1.13 g, 6.3mmol) をアルゴン雰囲気下、塩化メチレン (10ml) に溶解し、氷冷下にて、L-アラニンtert-ブチルエステル塩酸塩 (1.25 g, 6.9mmol, 1.1eq.) の塩化メチレン溶液 (10ml)、トリエチルアミン (0.96ml, 6.9mmol, 1.1eq.) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.32 g, 6.9mmol, 1.1eq.) を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下にて5%硫酸水素カリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、 H_2O 過後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=5：1）で精製し、標記化合物 (903mg, 47%) を無色粉末として得た。

融点：74-76°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02-1.63 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.56-2.74 (m, 2H), 2.88-2.95 (m, 2H), 3.76-3.82 (m, 2H), 4.30-4.46 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H).

IR (KBr) λ_{max} : 3244, 3070, 2986, 2962, 1743, 1644, 1563, 1455, 1215, 1149, 744, 699cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = 25.0^\circ$ ($c=0.14$, CHCl_3).

【0045】[参考例11]

(2S)-2-((2S)-3-アセチルチオ-2-ベンジル-1-オキソプロピル)プロピオン酸tert-ブチルエステル

トリフェニルホスフィン (1.01 g, 3.8mmol, 1.3eq.) をアルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解し、氷冷下にてアゾジカルボン酸ジエチルエステル (0.60ml, 3.8mmol, 1.3eq.) を滴下し、そのままの温度で30分間攪拌した。ついで、(2S)-2-((2S)-2-ベンジル-3-ヒドロキシ-1-オキソプロピル)プロピオン酸tert-ブチルエステル (906mg, 3.0mmol) とチオ酢酸 (0.32ml, 4.4mmol, 1.5eq.) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) を滴下し、氷冷下で3時間攪拌した。氷冷下にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、減圧下溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、 H_2O 過後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10：1~5：1）で精製し、標記化合物 (745mg, 69%) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.59 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.86-2.88 (m, 1H), 2.91-3.12 (m, 3H), 4.23-4.32 (m, 2H), 7.13-7.26 (m, 5H).

IR (neat) λ_{max} : 2980, 1737, 1695, 1659, 1536, 1371, 1257, 1146, 627cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = -29.1^\circ$ ($c=0.26$, CHCl_3).

【0046】[参考例12]

(2S)-2-((2S)-3-アセチルチオ-2-ベンジル-1-オキソプロピル)プロピオン酸

(2S)-2-((2S)-3-アセチルチオ-2-ベンジル-1-オキソプロピル)プロピオン酸tert-ブチルエステル (745mg, 2.0mmol) を塩化メチレン (5.0ml) に溶解し、氷冷下にてトリフルオロ酢酸 (5.0ml) を加えた後、酢酸 (0.5ml) を加え、そのままの温度で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、氷冷下にて5%炭酸ナトリウム水溶液を加えた後、分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。 H_2O 過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=15：1）で精製し、標記化合物 (475mg, 75%) を淡黄色粉末として得た。

融点：121-123°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.33

(s, 3H), 2.44-3.13 (m, 5H), 4.38-4.54 (m, 1H), 5.90 (d, 1H, J=6.2Hz), 7.20-7.26 (m, 5H).
IR (KBr) λ_{\max} : 3310, 3064, 3028, 2932, 1725, 1650, 1536, 1215, 1137, 699, 624 cm^{-1} .

MS (FAB: m/z): 310 (M^+ + 1).

$[\alpha]_D = -36.4^\circ$ (c=0.21, CHCl_3).

【0047】[参考例13]

(3S)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

(3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (2.82g, 12mmol) を -20°C にて濃硫酸 (10ml) に懸濁し、発煙硝酸 (1.09ml, 27mmol, 2.2eq.) を滴下し、そのままの温度で10分間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ25%アンモニア水で中和 (pH9) した。クロロホルムを加え激しく攪拌し不溶物を濾去した後、濾液に対し分液操作を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄した。ついで、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 4) で精製し、標記化合物 (507mg, 17%) を橙色粉末として得た。

融点: 131-132 $^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.06-3.17 (m, 2H), 3.72-3.87 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.95 (s, 1H).

IR (KBr) λ_{\max} : 3352, 2830, 1737, 1524, 1431, 1344, 1299, 1218, 1149, 1092, 732 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -138^\circ$ (c=0.12, CHCl_3).

【0048】[参考例14]

(3S)-2-tert-ブトキシカルボニル-7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

(3S)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (827mg, 3.5mmol) をジクロロメタン (10ml) に溶解し、氷冷下にてトリエチルアミン (0.59ml, 4.2mmol, 1.2eq.) および二炭酸tert-ブチル (0.96ml, 4.2mmol, 1.2eq.) を加え、そのままの温度で24時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈した後、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8: 1) で精製し、標記化合物 (1.18g, 100%) を黄色結晶として得た。

融点: 107-108 $^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (s, 9H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.55 (d, 1H, J=17.1Hz), 4.85 (d, 1H, J=17.1Hz), 5.20 (m, 1H), 7.33 (d, 1H, J=6.0Hz), 8.00 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J=6.0Hz).

IR (KBr) λ_{\max} : 2974, 1743, 1707, 1530, 1398, 134

1, 1248, 1203, 1161, 1131 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = 36.4^\circ$ (c=0.19, CHCl_3).

【0049】[参考例15]

(3S)-7-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

(3S)-2-tert-ブトキシカルボニル-7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (1.01g, 3.0mmol) をメタノール (10ml) に溶解し、10%パラジウム/炭素 (100mg) を加え、水素雰囲気下、常圧、室温で3時間攪拌した。濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) で精製し、標記化合物 (843mg, 92%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 2.89-3.07 (m, 2H), 3.41 (br, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.36 (d, 1H, J=16.5Hz), 4.64 (d, 1H, J=16.5Hz), 5.07 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.50 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.92 (d, 1H, J=8.4Hz).

IR (neat) λ_{\max} : 3460, 3370, 3004, 2974, 1743, 1695, 1632, 1398, 1368, 1197, 1164, 750 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = 11.4^\circ$ (c=0.38, CHCl_3).

【0050】[参考例16]

(3S)-7-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-カルボン酸メチルエステル

(3S)-7-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (200mg, 0.65mmol) を6N塩酸/ジオキサン溶液 (5.0ml) に溶解し、室温で2時間攪拌した。水で希釈した後、酢酸エチルで洗浄した。ついで、水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和 (pH7) し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去した。残渣を石油エーテルに懸濁させ濾過し、標記化合物 (83mg, 62%) を淡黄色粉末として得た。

融点: 129-130 $^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28 (br, 2H), 2.81-2.93 (m, 2H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.50 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.90 (d, 1H, J=8.4Hz).

IR (KBr) λ_{\max} : 3418, 3328, 3214, 1782, 1713, 1308, 1236, 1221, 1020, 804 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -129^\circ$ (c=0.12, CHCl_3).

【0051】[参考例17]

(3S)-2-tert-ブトキシカルボニル-7-(ピロール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

(3S)-7-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3

ーカルボン酸メチルエステル (306mg, 1.0mmol) を酢酸 (5.0ml) に溶解し、2, 5-ジメトキシフラン (0.16ml, 1.2mmol, 1.2eq.) を加え5分間加熱還流した。室温で放冷後、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和 (pH6) した。分液操作を行った後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、標記化合物 (251mg, 71%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (s, 9H), 3.15-3.21 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.50 (d, 1H, $J=16.5\text{Hz}$), 4.79 (d, 1H, $J=16.5\text{Hz}$), 5.19 (m, 1H), 6.31 (d, 2H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.03 (d, 2H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.10-7.24 (m, 3H).

IR (neat) λ_{max} : 2974, 1743, 1698, 1515, 1395, 1368, 1338, 1200, 1167 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}=16.8^\circ$ ($c=0.12$, CHCl_3).

【0052】[参考例18]

(3S)-7-(ピロール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル二塩酸塩

(3S)-2-tert-ブトキシカルボニル-7-(ピロール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (211mg, 0.60mmol) を6N塩酸/ジオキサン溶液 (5.0ml) に溶解し、室温で2時間撹拌した。水で希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和 (pH8) し酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン (2.0ml) に溶解し、氷冷下にて飽和エーテル性塩化水素 (1.0ml) を加え、室温で10分間撹拌した。エーテルを加え結晶を析出させた後ろ過し、標記化合物 (112mg, 57%) を茶色粉末として得た。

融点: 211-213°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.26-3.45 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.40-4.58 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.15 (d, 2H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.29-7.49 (m, 2H), 7.76 (s, 1H).

IR (KBr) λ_{max} : 3424, 2932, 2686, 2608, 2506, 1749, 1515, 1437, 1338, 1272, 1242, 1215, 722 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}=-99.6^\circ$ ($c=0.15$, MeOH).

【0053】[参考例19]

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾ[b]オキサジン-2-カルボン酸メチルエステル

2-ヒドロキシベンジルアミン (554mg, 4.5mmol) をベンゼン (15ml) に懸濁し、グリオキシル酸水和物 (497mg, 5.4mmol, 1.2eq.) およびp-トルエンスルホン酸水和物 (86.0mg, 0.45mmol, 0.10eq.) を加え、水を留去

しながら2.5時間加熱還流した。室温で放冷後、減圧下溶媒を留去した。残渣にメタノール (10ml) を加え、氷冷下にて塩化チオニル (1.31ml, 18mmol, 4.0eq.) を滴下し室温で14時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に懸濁させ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和 (pH8) した。クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。ろ過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、標記化合物 (374mg, 36%) を橙色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.65 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 6.80 (m, 1H), 7.02-7.21 (m, 3H).

IR (neat) λ_{max} : 3178, 1749, 1699, 1506, 1461, 1374, 1239, 756 cm^{-1} .

【0054】[参考例20]

1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-2-カルボン酸メチルエステル

2-アミノベンジルアミン (2.44g, 20mmol) から参考例19と同様の方法にて、標記化合物 (2.26g, 59%) を無色粉末として得た。

融点: 58-59°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03 (br, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.95 (d, 1H, $J=16.9\text{Hz}$), 4.18 (d, 1H, $J=16.9\text{Hz}$), 4.81 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 6.79 (dd, 1H, $J=7.0\text{Hz}$, 7.7Hz), 6.92 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.04 (dd, 1H, $J=7.0\text{Hz}$, 7.9Hz).

IR (KBr) λ_{max} : 3394, 3196, 2950, 1725, 1608, 1506, 1479, 1362, 1341, 1299, 1251, 1083, 921, 894, 738 cm^{-1} .

【0055】[参考例21]

(4S)-3-[3-(4-メチルフェニル)-1-オキソプロピル]-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン

3-(4-メチルフェニル)プロピオン酸 (3.94g, 24mmol, 1.2eq.) をジクロロメタン (25ml) に溶解し、氷冷下にて塩化チオニル (7.88ml, 110mmol, 4.5eq.) およびジメチルホルムアミド (2滴) を加え、室温で22時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し酸クロリド体を得た。

(4S)-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン (2.58g, 20mmol) をテトラヒドロフラン (25ml) に溶解し、-78°Cにて1.71M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (12.5ml, 20mmol, 1.0eq.) を加え、そのままの温度で20分間撹拌した。その後、酸クロリド体のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) を滴下し、氷冷下で18時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、標

記化合物 (2.92 g, 53%) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83 (d, 3H, $J=5.9\text{Hz}$), 0.90 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 2.31 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.87-3.01 (m, 2H), 3.14-3.36 (m, 2H), 4.17-4.23 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 7.11-7.26 (m, 4H).
IR (neat) λ_{max} : 2962, 1776, 1704, 1386, 1302, 1248, 1203, 1116, 1098, 1059, 813, 753cm^{-1} .
 $[\alpha]_D^{25}=57.2^\circ$ ($c=0.15$, CHCl_3).

【0056】[参考例22]

(4S)-3-[(2S)-2-アジド-3-(4-メチルフェニル)-1-オキソプロピル]-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン

0.5Mカリウムビストリメチルシリルアミド/トルエン溶液 (18.0ml, 9.0mmol, 1.2eq.) のテトラヒドロフラン溶液 (20ml) に、 -78°C で (4S)-3-[(4-メチルフェニル)-1-オキソプロピル]-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン (2.07 g, 7.5mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) を滴下し、そのままの温度で30分間攪拌した。続いて、トリシルアジド (2.90 g, 9.4mmol, 1.3eq.) のテトラヒドロフラン溶液 (6.0ml) を滴下し、2分間攪拌した後、酢酸 (1.97ml, 25mmol, 4.6eq.) を加え室温で15.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、標記化合物 (1.36 g, 57%) を無色結晶として得た。

融点: $129-131^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 0.93 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$), 2.33 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.99-3.14 (m, 2H), 4.09-4.43 (m, 3H), 5.28 (dd, 1H, $J=4.8\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.15-7.29 (m, 4H).

IR (KBr) λ_{max} : 2962, 2116, 2098, 1776, 1704, 1377, 1302, 1230, 1206, 1110, 801cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}=109^\circ$ ($c=0.12$, CHCl_3).

【0057】[参考例23]

(2S)-2-アジド-3-(4-メチルフェニル)プロピオン酸メチルエステル

(4S)-3-[(2S)-2-アジド-3-(4-メチルフェニル)-1-オキソプロピル]-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン (1.27 g, 4.0mmol) をテトラヒドロフラン (15ml) および水 (5.0ml) に溶解し、氷冷下にて30%過酸化水素水 (1.81ml, 16mmol, 4.0eq.) および水酸化リチウム (192mg, 8.0mmol, 2.0eq.) を加え、そのままの温度で30分間攪拌した。亜硫酸ナトリウム (2.2 g, 18mmol, 4.4eq.) の水溶液 (30ml) を加えた後1N塩酸で中和 (pH4) し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去した。残

査をジクロロメタン (6.0ml) に溶解し、氷冷下にて発泡が終了するまでジアゾメタンのエーテル溶液を滴下した。溶液の色が透明になるまでギ酸を加えた後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、標記化合物 (794mg, 91%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.38 (s, 3H), 2.97-3.12 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.04 (dd, 1H, $J=5.3\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.06-7.16 (m, 4H).

IR (neat) λ_{max} : 3010, 2926, 2110, 1746, 1518, 1440, 1356, 1260, 1206, 1173, 1020, 804cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}=-44.3^\circ$ ($c=0.18$, CHCl_3).

【0058】[参考例24]

(2S)-2-アミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(2S)-2-アジド-3-(4-メチルフェニル)プロピオン酸メチルエステル (734mg, 2.3mmol) をメタノール (5.0ml) に溶解し、濃塩酸 (0.2ml) および10%パラジウム/炭素 (70.0mg) を加え、水素雰囲気下、常圧、室温で4時間攪拌した。濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をエーテルより結晶化させ濾過し、標記化合物 (502mg, 95%) を無色粉末として得た。

融点: $193-194^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.33 (s, 3H), 3.12-3.20 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.25 (dd, 1H, $J=6.6\text{Hz}$, 6.8Hz), 7.06-7.24 (m, 4H).

IR (KBr) λ_{max} : 2848, 2692, 2620, 2548, 1746, 1584, 1500, 1449, 1236, 1212, 1146, 1122, 1062, 828cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}=12.1^\circ$ ($c=0.14$, MeOH).

【0059】[参考例25]

(3S)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル塩酸塩

(2S)-2-アミノ-3-(4-メチルフェニル)プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 (459mg, 2.0mmol) を飽和炭酸ナトリウム水溶液に懸濁し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去した。ついで、残渣をトリフルオロ酢酸 (2.6ml) に溶解し、75%パラホルムアルデヒド (98.0mg) を加え、13.5時間加熱還流した。室温で放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣を水に懸濁させ飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和 (pH8) した。クロロホルムで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去した。引き続き、残渣をジクロロメタン (2.0ml) に溶解し、氷冷下にて飽和エーテル性塩化水素 (2.0ml) を加え5分間攪拌した。エーテルで希釈し結晶化させた後濾過し、標記化合物 (223mg, 46%) を

淡黄色粉末として得た。

融点: 300°C以上。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.32 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.32-4.53 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H)。

IR (KBr) λ_{max} : 2896, 2680, 1749, 1461, 1434, 1407, 1368, 1323, 1287, 1239, 1287, 1239, 1182, 1035, 816 cm^{-1} 。

$[\alpha]_D = -76.5^\circ$ ($c=0.13$, MeOH)。

【0060】[参考例26]

9-オキシミノ-シクロヘプタ[b]ピリジン

9-オキソ-シクロヘプタ[b]ピリジン (668mg, 4.2mmol) を、メタノール (18ml) および水 (2.0ml) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (317mg, 4.5mmol, 1.1eq.) および炭酸カリウム (687mg, 5.0mmol, 1.2eq.) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をエーテルから再結晶を行い、標記化合物 (481mg, 66%) を淡黄色粉末として得た。

融点: 89-90°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57-1.89 (m, 4H), 2.73-2.84 (m, 4H), 7.26-7.43 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H, $J=0.7\text{Hz}$, 7.7Hz), 8.48 (dd, 1H, $J=0.7\text{Hz}$, 4.0Hz)。

IR (KBr) λ_{max} : 3154, 3058, 3010, 2932, 2854, 2824, 1455, 978, 951, 804, 780 cm^{-1} 。

【0061】[参考例27]

5-オキシミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (2.00g, 14mmol) から、参考例26と同様の方法にて標記化合物 (877mg, 40%) を無色粉末として得た。

融点: 237-238°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.92 (t, 2H, $J=3.3\text{Hz}$), 2.76-3.05 (m, 4H), 7.12-7.21 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H, $J=0.7\text{Hz}$, 4.4Hz), 8.48 (dd, 1H, $J=0.7\text{Hz}$, 4.4Hz)。

IR (KBr) λ_{max} : 3142, 3058, 3022, 2932, 2866, 2782, 1632, 1581, 1494, 1461, 1425, 969, 912, 888, 843 cm^{-1} 。

【0062】[参考例28]

8-オキシミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン

8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (3.00g, 20mmol) から、参考例26と同様の方法にて標記化合物 (2.95g, 89%) を無色粉末として得た。

融点: 181-183°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85-1.98 (m, 2H), 2.75-2.99 (m, 4H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 8.37 (d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$), 8.50 (d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$)。

IR (KBr) λ_{max} : 3142, 3058, 2998, 2938, 2830, 2764, 1575, 1476, 1188, 969, 888, 792, 774, 729 cm^{-1} 。

【0063】[参考例29]

8-オキシミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン

8-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン (1.65g, 11mmol) から、参考例26と同様の方法にて標記化合物 (1.11g, 61%) を無色粉末として得た。

融点: 169-170°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82-1.96 (m, 2H), 2.69-2.91 (m, 4H), 7.06 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 8.35-8.45 (m, 2H), 9.17 (s, 1H)。

IR (KBr) λ_{max} : 3010, 2950, 2728, 1593, 1494, 1470, 1428, 1023, 972, 936, 903, 828, 810 cm^{-1} 。

【0064】[参考例30]

2-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロピリド[2, 3-b]アゾシン

9-オキシミノ-シクロヘプタ[b]ピリジン (481mg, 2.7mmol) をアセトン (5.0ml) に溶解し、塩化トシル (833mg, 4.4mmol, 1.6eq.) および水酸化カリウム (182mg, 2.8mmol, 1.0eq.) の水溶液 (2.0ml) を加え、80°Cで30分間攪拌した。氷冷下にて5%炭酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで10回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 50:1) で精製し、標記化合物 (269mg, 56%) を無色粉末として得た。

融点: 142-143°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82-1.87 (m, 4H), 2.17-2.24 (m, 2H), 2.64-2.71 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H, $J=1.3\text{Hz}$, 7.7Hz), 8.31 (dd, 1H, $J=1.3\text{Hz}$, 4.2Hz)。

IR (KBr) λ_{max} : 3190, 2938, 1671, 1578, 1452, 1431, 1371, 1158, 1104, 798, 780, 762 cm^{-1} 。

MS (FAB: m/z): 177 ($M^+ + 1$)。

【0065】[参考例31]

2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 2-b]アゼピン

5-オキシミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (877mg, 5.4mmol) から、参考例30と同様の方法にて標記化合物 (209mg, 75%) を無色粉末として得た。

融点: 155-156°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28-2.38 (m, 4H), 2.99-3.08 (m, 2H), 7.15-7.28 (m, 2H), 8.31-8.37 (m, 1H)。

IR (KBr) λ_{max} : 3178, 3112, 3064, 2938, 1680, 1632, 1446, 1383, 1254, 1161, 807, 777, 753, 525 cm^{-1} 。

【0066】[参考例32]

2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]アゼピン

8-オキシミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (5.06 g, 16mmol) から、参考例30と同様の方法にて標記化合物 (1.70 g, 66%) を無色粉末として得た。

融点: 142-143°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17-2.48 (m, 4H), 2.75-2.89 (t, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.05 (dd, 1H, $J=4.8\text{Hz}$, 7.3Hz), 7.54 (d, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 8.28 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$).

IR (KBr) λ_{max} : 3196, 3142, 3082, 2956, 2908, 1680, 1584, 1494, 1449, 1368, 1323, 777 cm^{-1} .

【0067】[参考例33]

2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]アゼピン

8-オキシミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン (1.35 g, 4.3mmol) から、参考例30と同様の方法にて標記化合物 (310mg, 45%) を無色粉末として得た。

融点: 136-137°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.19-2.40 (m, 4H), 2.78-2.92 (m, 2H), 7.17 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 8.36 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 8.50 (s, 1H).

IR (KBr) λ_{max} : 2944, 2878, 1695, 1593, 1557, 1485, 1434, 1413, 1341, 1326, 1293, 1203 cm^{-1} .

【0068】[参考例34]

3-アジド-2-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロピリド[2, 3-b]アゾシン

2-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロピリド[2, 3-b]アゾシン (269mg, 1.5mmol) を、アルゴン雰囲気下、塩化メチレン (3.0ml) に溶解し、氷冷下にて、N, N, N', N'-テトラメチレンジアミン (0.69ml, 4.6mmol, 3.0eq.) およびヨウ化トリメチルシラン (0.65ml, 4.6mmol, 3.0eq.) を加え、そのままの温度で30分間攪拌した。ついで、ヨウ素 (581mg, 2.3mmol, 1.5eq.) を加え、さらに40分間攪拌した。5%炭酸ナトリウム水溶液を加えた後、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水により洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去し、3-ヨード-2-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロピリド[2, 3-b]アゾシンを得た。引き続き、3-ヨード体をジメチルホルムアミド (6.0ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (635mg, 9.8mmol, 8.0eq.) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=100:1) で精製し、標記化合物 (198mg, 60%) を無色粉末として得た。

融点: 189-190°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98-2.16 (m, 4H), 2.61-2.78

(m, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 7.16-7.30 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H, $J=1.3\text{Hz}$, 6.4Hz), 7.65 (m, 1H), 8.35 (dd, 1H, $J=1.3\text{Hz}$, 4.6Hz).

IR (KBr) λ_{max} : 3190, 3124, 3088, 2950, 2896, 2092, 1677, 1575, 1455, 1431, 1395, 1281, 1242, 1224 cm^{-1} .

【0069】[参考例35]

3-アジド-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 2-b]アゼピン

2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 2-b]アゼピン (200mg, 1.2mmol) から、参考例34と同様の方法にて標記化合物 (228mg, 91%) を淡黄色粉末として得た。

融点: 122-123°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05-3.17 (m, 2H), 3.79-3.99 (m, 2H), 4.47-5.55 (m, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 8.37-8.40 (m, 1H).

IR (KBr) λ_{max} : 3304, 3016, 2818, 2104, 1695, 1674, 1449, 1260, 1242 cm^{-1} .

【0070】[参考例36]

3-アジド-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]アゼピン

2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]アゼピン (501mg, 3.1mmol) から、参考例34と同様の方法にて標記化合物 (442mg, 77%) を無色粉末として得た。

融点: 135-137°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25-2.89 (m, 4H), 3.93-4.03 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 6.8Hz), 7.58 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$, 6.8Hz), 8.38 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$).

IR (KBr) λ_{max} : 3058, 2962, 2890, 2122, 1692, 1581, 1452, 1431, 1398, 1320, 1287, 1272, 1248, 804 cm^{-1} .

【0071】[参考例37]

3-アジド-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]アゼピン

2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]アゼピン (310mg, 1.9mmol) から、参考例34と同様の方法にて標記化合物 (32mg, 7%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28-2.53 (m, 2H), 2.62-3.04 (m, 2H), 3.86 (dd, 1H, $J=7.7\text{Hz}$, 9.6Hz), 7.20 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 8.36-8.50 (m, 2H).

IR (neat) λ_{max} : 3364, 3220, 3124, 3058, 2932, 2866, 2110, 1692, 1572, 1494, 1464, 1410, 1245 cm^{-1} .

【0072】[参考例38]

3-アジド-2-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロピリド[2, 3-b]アゾシン-1-酢酸エチルエステル

3-アジド-2-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘ

キサヒドロピリド [2, 3-b] アゾシン (198mg, 0.9 mmol) を、アルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、氷冷下にてテトラブチルアンモニウムブロミド (29.0mg, 90 μ mol, 0.1eq.)、水酸化カリウム (56.0mg, 1.0mmol, 1.1eq.) およびプロモ酢酸エチル (168mg, 1.0mmol, 1.1eq.) を加え、そのままの温度で15分間、室温で1.5時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後減圧下溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキササン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、標記化合物 (265mg, 96%) を無色粉末として得た。
融点: 63-64°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.04-2.32 (m, 4H), 2.85-3.06 (m, 2H), 3.21-3.34 (m, 1H), 4.16 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.50-5.07 (m, 2H), 7.16-7.30 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H, $J=1.1\text{Hz}$, 6.6Hz), 8.37 (dd, 1H, $J=1.1\text{Hz}$, 6.6Hz).
IR (KBr) λ_{max} : 2980, 2944, 2104, 1479, 1674, 1575, 1437, 1398, 1248, 1200 cm^{-1} .

【0073】 [参考例39]

3-アジド-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 2-b] アゼピン-1-酢酸エチルエステル

3-アジド-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 2-b] アゼピン (200mg, 1.2 mmol) から、参考例38と同様の方法にて標記化合物 (242mg, 85%) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.41-2.62 (m, 2H), 2.84-3.12 (m, 2H), 3.35-3.84 (m, 1H), 4.21 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.48-4.80 (m, 2H), 7.18-7.33 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H, $J=0.9\text{Hz}$, 7.5Hz), 8.41 (dd, 1H, $J=0.9\text{Hz}$, 4.2Hz).

IR (neat) λ_{max} : 2980, 2110, 1746, 1683, 1584, 1452, 1392, 1281, 1254, 1233, 1206, 750 cm^{-1} .

【0074】 [参考例40]

3-アジド-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-1-酢酸エチルエステル

3-アジド-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] アゼピン (442mg, 2.2 mmol) から、参考例38と同様の方法にて標記化合物 (597mg, 95%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.39-2.79 (m, 3H), 3.11-3.39 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, 10.3Hz), 4.12 (q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 4.48-4.80 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H, $J=4.8\text{Hz}$, 7.3Hz), 7.54 (d, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 8.41 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$).

IR (neat) λ_{max} : 2956, 2110, 1746, 1683, 1581, 1437, 1395, 1254, 1206 cm^{-1} .

【0075】 [参考例41]

3-アジド-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] アゼピン-1-酢酸エチルエステル

3-アジド-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] アゼピン (32.0mg, 0.16mmol) から、参考例38と同様の方法にて標記化合物 (32mg, 85%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.28-2.80 (m, 2H), 2.84-3.12 (m, 1H), 3.50-3.80 (m, 2H), 4.12 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.46-4.96 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 8.41-8.45 (m, 2H).
IR (neat) λ_{max} : 2980, 2110, 1746, 1683, 1494, 1431, 1377, 1353, 1257, 1209, 1023 cm^{-1} .

【0076】 [参考例42]

3-アミノ-2-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロピリド [2, 3-b] アゾシン-1-酢酸エチルエステル

3-アジド-2-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロピリド [2, 3-b] アゾシン-1-酢酸エチルエステル (265mg, 0.87mmol) をエタノール (10ml) に溶解し、10%パラジウム/炭素 (27mg) を加え、水素雰囲気下、常圧、室温で20時間攪拌した。セライト濾過後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (226mg, 93%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.76-2.24 (m, 2H), 2.82-3.19 (m, 4H), 4.04-4.27 (m, 3H), 4.47-4.83 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$, 7.3Hz), 8.37 (dd, 1H, $J=1.8\text{Hz}$, 4.6Hz).

IR (neat) λ_{max} : 3359, 2986, 2938, 1749, 1668, 1440, 1197, 750 cm^{-1} .

【0077】 [参考例43]

3-アミノ-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 2-b] アゼピン-1-酢酸エチルエステル

3-アジド-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 2-b] アゼピン-1-酢酸エチルエステル (240mg, 0.83mmol) から、参考例42と同様の方法にて標記化合物 (202mg, 92%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.93-2.09 (m, 2H), 2.52-3.01 (m, 2H), 3.34-3.48 (m, 1H), 4.21 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.50-4.54 (m, 2H), 7.17-7.30 (m, 1H), 7.34 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.39 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$).

IR (neat) λ_{max} : 3376, 2980, 2938, 1746, 1674, 1581, 1452, 1416, 1398, 1356, 1200, 1020, 744 cm^{-1} .

MS (FAB: m/z): 264 ($M^+ + 1$).

【0078】 [参考例44]

3-アミノ-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-1-酢酸エチルエステル

3-アジド-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-1-酢酸エチルエステル (597mg, 2.1mmol) から、参考例42と同様の方法にて標記化合物 (573mg, 100%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.04-2.09 (m, 1H), 2.52-2.66 (m, 2H), 3.17-3.44 (m, 2H), 4.12 (q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 4.50-4.54 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.56 (dd, 1H, $J=4.8\text{Hz}$, 7.3Hz), 8.32 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$).

IR (neat) λ_{max} : 3376, 2944, 1746, 1677, 1581, 1440, 1359, 1203, 750 cm^{-1} .

【0079】 [参考例45]

3-アミノ-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] アゼピン-1-酢酸エチルエステル

3-アジド-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [3, 4-b] アゼピン-1-酢酸エチルエステル (32.0mg, 0.11mmol) から、参考例42と同様の方法にて標記化合物 (19mg, 65%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.29 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.00-2.67 (m, 3H), 3.33-3.41 (m, 2H), 4.12-4.25 (q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 4.51-4.71 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 1H), 8.42-8.46 (m, 2H).

IR (neat) λ_{max} : 3376, 2938, 1746, 1674, 1596, 1494, 1428, 1377, 1356, 1284, 1197, 1020, 729 cm^{-1} .

【0080】 [参考例46]

(2S)-2-アミノ-3-(3-ニトロピリジン-2-イルチオ) プロピオン酸エチルエステル

水素化ナトリウム (336mg, 8.4mmol, 2.1eq.) をジメチルホルムアミド (5.0ml) に懸濁し、氷冷にてL-システインエチルエステル塩酸塩 (928mg, 5.0mmol) を加え、そのままの温度で30分間攪拌した。続いて、2-クロロ-3-ニトロピリジン (761mg, 4.8mmol, 1.2eq.) を加え、さらに1時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=100:1) で精製し標記化合物 (1.29g, 95%) を赤色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.92 (d, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 3.30-3.92 (m, 3H), 4.22 (q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.20 (dd, 1H, $J=4.4\text{Hz}$, 8.4Hz), 8.49 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.68 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$).

IR (neat) λ_{max} : 3388, 2980, 1734, 1677, 1584, 155

7, 1515, 1398, 1338, 1188, 744 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}=16.3^\circ$ ($c=0.24$, CHCl_3).

【0081】 [参考例47]

(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3-ニトロピリジン-2-イルチオ) プロピオン酸エチルエステル

(2S)-2-アミノ-3-(3-ニトロピリジン-2-イルチオ) プロピオン酸エチルエステル (1.22g, 4.5mmol) をジクロロメタン (10ml) に溶解し、氷冷下にてトリエチルアミン (0.75ml, 5.4mmol, 1.2eq.) および二炭酸ジ-tert-ブチル (1.24ml, 5.4mmol, 1.2eq.) を加え、そのままの温度で4時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈した後、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製し標記化合物 (1.30g, 78%) を黄色粉末として得た。融点: 102-104 $^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.41 (s, 9H), 3.41-3.80 (m, 2H), 4.20 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.64 (m, 1H), 5.39 (d, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 7.22 (dd, 1H, $J=4.4\text{Hz}$, 8.1Hz), 8.50 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 8.67 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$).

IR (KBr) λ_{max} : 3358, 2986, 1725, 1680, 1584, 1524, 1341, 1299, 1254, 1167, 744, 648 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}=45.0^\circ$ ($c=0.12$, CHCl_3).

【0082】 [参考例48]

(3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ピリド [2, 3-b] チアゼピン

(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3-ニトロピリジン-2-イルチオ) プロピオン酸エチルエステル (929mg, 2.5mmol) をメタノール (3.0ml) に溶解し、氷冷下にて2N水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。氷冷下にて、5%硫酸水素カリウム水溶液で中和 (pH3) し、クロロホルムで10回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去した。ついで、残渣をメタノール (5.0ml) に溶解し、酸化白金 (45.0mg, 5%w/w) を加え、水素雰囲気下、常圧、室温で17時間攪拌した。セライト濾過後、減圧下溶媒を留去した。続いて、残渣をジクロロメタン (6.0ml) に溶解し、氷冷下にて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ) プロピル) カルボジイミド塩酸塩 (575mg, 3.0mmol, 1.2eq.) を加え、そのままの温度で2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈した後、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル3:1~2:1) で

精製し標記化合物 (55mg, 7%) を黄色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (s, 9H), 3.60-3.81 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.55 (br, 1H), 6.90 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 6.91 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.94 (dd, 1H, $J=2.4\text{Hz}$, 3.5Hz).

IR (KBr) λ_{max} : 3376, 3256, 2974, 1692, 1512, 1434, 1368, 1275, 1248, 1161, 1131cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -67.4^\circ$ ($c=0.54$, CHCl_3).

【0083】[参考例49]

(3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ピリド[2, 3-b]チアゼピン-5-酢酸エチルエステル

(3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ピリド[2, 3-b]チアゼピン (60.0mg, 0.20mmol) をジメチルホルムアミド (3.0ml) に溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム (10.0mg, 0.24mmol, 1.2eq.) を加え、そのままの温度で15分間攪拌した。続いて、ブromo酢酸エチル (29.0?l, 0.26mmol, 1.2eq.) を加え、さらに1時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。逕過後減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサソ: 酢酸エチル = 3: 1) で精製し標記化合物 (32mg, 42%) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.40 (s, 9H), 3.62-4.00 (m, 2H), 4.02 (d, 1H, $J=17.1\text{Hz}$), 4.25 (q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 4.53 (m, 1H), 4.80 (d, 1H, $J=17.1\text{Hz}$), 5.51 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.34 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.64 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$).

IR (neat) λ_{max} : 3430, 3364, 2980, 1743, 1686, 1497, 1434, 1395, 1303, 1161, 729cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -147^\circ$ ($c=0.31$, CHCl_3).

【0084】[参考例50]

(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3-ニトロピリジン-2-イルオキシ)プロピオン酸

水素化ナトリウム (4.20g, 110mmol, 2.1eq.) をジメチルホルムアミド (20ml) に懸濁し、氷冷下にてN-tert-ブトキシカルボニル-L-セリン (10.3g, 50mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (20ml) を滴下し、そのままの温度で30分間攪拌した。その後、2-クロロ-3-ニトロピリジン (9.51g, 60mmol, 1.2eq.) のジメチルホルムアミド溶液 (20ml) を滴下し、さらに3時間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで洗浄した。ついで、水層を6N塩酸をもちいてpH7とし、さらに10%クエン酸水溶液でpH4とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥させた。逕過後減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (11.3g, 70%) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (s, 9H), 4.08 (m, 1H), 4.65-4.98 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H, $J=4.8\text{Hz}$, 7.9Hz), 8.25 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 8.37 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$).

IR (neat) λ_{max} : 3328, 2974, 1716, 1650, 1605, 1530, 1440, 1350, 1248, 1161cm^{-1} .

【0085】[参考例51]

(3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ピリド[2, 3-b]オキサゼピン

(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3-ニトロピリジン-2-イルオキシ)プロピオン酸 (11.3g, 35mmol) をメタノール (35ml) に溶解し、酸化白金 (565mg, 5%w/w) を加え、水素雰囲気下、常圧、室温で22.5時間攪拌した。セライト逕過後、減圧下溶媒を留去した。続いて、残渣をジクロロメタン (50ml) に溶解し、氷冷下にて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (6.71g, 35mmol, 1.0eq.) を加え、そのままの温度で2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈した後、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、逕過後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 200: 1~5: 1) で精製し標記化合物 (3.31g, 43%) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (s, 9H), 4.42-4.88 (m, 3H), 6.17 (br, 1H), 6.93 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 7.81 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 8.47 (dd, 1H, $J=2.0\text{Hz}$, 5.0Hz), 8.82 (br, 1H).

IR (neat) λ_{max} : 3328, 1974, 1689, 1521, 1461, 1434, 1368, 1245, 1161, 1113, 1056, 756cm^{-1} .

$[\alpha]_D = 11.2^\circ$ ($c=0.29$, CHCl_3).

【0086】[参考例52]

(3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ピリド[2, 3-b]オキサゼピン-5-酢酸エチルエステル

(3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ピリド[2, 3-b]オキサゼピン (110mg, 0.50mmol) をテトラヒドロフラン (3.0ml) に溶解し、氷冷下にてテトラブチルアンモニウムブロミド (13.0mg, 50?mol, 0.10eq.) および水酸化カリウム (40.0mg, 0.6mmol, 1.2eq.) を加え、そのままの温度で20分間攪拌した。その後、ブromo酢酸エチル (67.0?l, 0.60mmol, 1.2eq.) を加え、さらに30分間攪拌した。反応液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。逕過後減

圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=100：1）で精製し標記化合物（84mg, 46%）を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (t, 3H, $J=7.9\text{Hz}$), 1.43 (s, 9H), 3.79-4.33 (m, 5H), 4.60-4.90 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 7.83 (m, 1H).

IR (KBr) λ_{max} : 3358, 2980, 1749, 1716, 1677, 1524, 1460, 1392, 1371, 1248, 1197, 1161, 1023 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}=26.0^\circ$ ($c=0.75$, CHCl_3).

【0087】[実施例1]

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ) プロピオン酸 (517mg, 1.8mmol) をジクロロメタン (5.0ml) に溶解し、氷冷下にて (3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (335mg, 1.8mmol, 1.0eq.)、トリエチルアミン (0.24ml, 1.8mmol, 1.0eq.)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン (343mg, 2.1mmol, 1.2eq.) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (403mg, 2.1mmol, 1.2eq.) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈した後、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製し、標記化合物 (509mg, 62%) を黄色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.32 (s, 3H), 3.00-3.26 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 4.23 (dd, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, 7.7Hz), 4.67-4.79 (m, 2H), 4.87 (q, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 5.33 (dd, 1H, $J=4.8\text{Hz}$, 5.5Hz), 6.95-7.18 (m, 10H).

IR (KBr) λ_{max} : 3310, 2980, 1743, 1692, 1644, 1500, 1452, 1431, 1356, 1200, 1176, 1131, 1110, 744, 696, 630 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}=-38.0^\circ$ ($c=0.13$, CHCl_3).

【0088】[実施例2]

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-フェニルプロ

ピオン酸 (727mg, 1.7mmol) および (3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (354mg, 2.0mmol, 1.2eq.) から実施例1と同様の方法により、標記化合物 (341mg, 31%) を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (s, 3H), 2.91-3.35 (m, 6H), 3.61 (s, 3H), 4.08-4.40 (m, 2H), 4.53-4.80 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 6.81 (br, 1H), 7.12-7.26 (m, 14H).

IR (KBr) λ_{max} : 3304, 3028, 1743, 1689, 1647, 1497, 1437, 1200, 1110, 744, 630 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}=-49.5^\circ$ ($c=0.11$, CHCl_3).

【0089】[実施例3]

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-メチル-1-オキソプロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-メチル酪酸 (335mg, 1.1mmol) および (3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (186mg, 1.1mmol, 1.0eq.) から実施例1と同様の方法により、標記化合物 (65mg, 21%) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.02 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 2.09 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.95-3.26 (m, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.72-4.95 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 6.67 (br, 1H), 7.11-7.21 (m, 9H). IR (neat) λ_{max} : 3280, 2962, 1743, 1689, 1641, 1437, 1200, 750, 702, 630 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}=-37.5^\circ$ ($c=0.10$, CHCl_3).

【0090】[実施例4]

(3S)-2-[2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソエチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ) 酢酸 (259mg, 0.92mmol) および (3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (230mg, 1.0mmol, 1.1eq.) から実施例1と同様の方法により、標記化合物 (97mg, 23%) を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (s, 3H), 2.85-3.52 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 4.17 (d, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 4.33 (dd, 1H, $J=7.0\text{Hz}$, 8.1Hz), 4.41-4.93 (m, 2H), 5.41 (m, 1H), 7.02-7.32 (m, 10H).

IR (KBr) λ_{max} : 3370, 2950, 1743, 1689, 1653, 150

0, 1431, 1356, 1200, 1110, 747, 630 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -30.9^\circ$ ($c=0.12$, CHCl_3).

【0091】[実施例5]

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-3-アセチルチオ-2-ベンジル-1-オキソプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル
((2S)-2-((2S)-3-アセチルチオ-2-ベンジル-1-オキソプロピル) プロピオン酸 (154mg, 0.50mmol) および (3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (85.0mg, 0.55mmol, 1.1eq.) から実施例1と同様の方法により、標記化合物 (102mg, 33%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.32 (s, 3H), 2.83-3.33 (m, 7H), 3.62 (s, 3H), 4.66-5.21 (m, 3H), 5.33 (t, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 6.36-6.67 (m, 1H), 7.10-7.31 (m, 9H).

IR (neat) λ_{max} : 3310, 3058, 2926, 1749, 1629, 1530, 1500, 1440, 1197, 1134, 1110, 750, 627 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -22.2^\circ$ ($c=0.57$, CHCl_3).

【0092】[実施例6]

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-3-ベンジルチオ-1-オキソプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル
((2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-3-ベンジルチオ-1-オキソプロピルアミノ) プロピオン酸 (922mg, 2.7mmol, 1.5eq.) および (3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (410mg, 1.8mmol) から実施例1と同様の方法により、標記化合物 (366mg, 40%) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.30 (s, 3H), 2.68 (dd, 1H, $J=6.2\text{Hz}$, 14.1Hz), 2.85 (dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 14.1Hz), 3.53-3.81 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.70-5.09 (m, 3H), 5.38 (m, 1H), 6.96-7.26 (m, 10H).
IR (neat) λ_{max} : 3310, 2956, 1743, 1692, 1644, 1500, 1452, 1434, 1203, 1179, 1131, 753, 702, 627 cm^{-1} .

【0093】[実施例7]

(2S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル] インドリン-2-カルボン酸メチルエステル
((2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ) プロピオン酸 (177mg, 0.60mmol) および (2S)-インドリン-2-カルボン酸メチルエステル (117mg, 0.66mmol, 1.1eq.)

から実施例1と同様の方法により、標記化合物 (81mg, 31%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 2.34 (s, 3H), 2.94-3.46 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.18-4.34 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 7.22-7.62 (m, 10H).

IR (neat) λ_{max} : 3274, 2944, 1749, 1689, 1482, 1452, 1413, 1203, 750 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -145^\circ$ ($c=0.10$, CHCl_3).

【0094】[実施例8]

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

((2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ) プロピオン酸 (284mg, 0.96mmol, 1.2eq.) および (3S)-7-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (189mg, 0.80mmol) から実施例1と同様の方法により、標記化合物 (150mg, 37%) を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 2.33 (s, 3H), 3.00-3.41 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 4.23 (m, 1H), 4.78-5.06 (m, 3H), 5.51 (m, 1H), 6.81-7.48 (m, 7H), 8.04 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$).

IR (KBr) λ_{max} : 3310, 2950, 1743, 1692, 1647, 1527, 1452, 1350, 1203, 1176, 1128, 741, 699, 630 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = 17.9^\circ$ ($c=0.11$, CHCl_3).

【0095】[実施例9]

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-7-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

((2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ) プロピオン酸 (106mg, 0.36mmol, 1.2eq.) および (3S)-7-アミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (62.0mg, 0.30mmol) から実施例1と同様の方法により、標記化合物 (45mg, 32%) を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.33 (s, 3H), 2.86-3.52 (m, 6H), 3.65 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 5.02-5.23 (m, 3H), 6.54 (d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.15 (s, 5H), 7.49 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 8.36 (s, 1H).

IR (KBr) λ_{max} : 3310, 3016, 1743, 1695, 1512, 144

9, 1419, 1212, 750, 666 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -27.9^\circ$ ($c=0.44$, CHCl_3).

【0096】[実施例10]

(3S)-2-[(2S)-2-(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-7-(ピロール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

(2S)-2-(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)プロピオン酸 (89.0mg, 0.30mmol, 1.2eq.) および (3S)-7-(ピロール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル二塩酸塩 (82.0mg, 0.25mmol) から実施例1と同様の方法により、標記化合物 (55mg, 42%) を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.32 (s, 3H), 3.00-3.32 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 4.72-5.04 (m, 3H), 5.41 (m, 1H), 6.34 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 8H).

IR (KBr) λ_{max} : 3310, 3004, 1743, 1692, 1647, 1515, 1452, 1338, 1203, 750 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = 12.7^\circ$ ($c=0.54$, CHCl_3).

【0097】[実施例11]

3-[(2S)-2-(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾ[b]オキサジンを2-カルボン酸メチルエステル

(2S)-2-(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)プロピオン酸 (192mg, 0.65mmol) および 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾ[b]オキサジンを2-カルボン酸メチルエステル (194mg, 0.85mmol, 1.3eq.) から実施例1と同様の方法により、標記化合物 (106mg, 35%) を黄色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.31 (s, 3H), 2.89-3.37 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.03-4.74 (m, 5H), 6.60-7.40 (m, 9H).

IR (KBr) λ_{max} : 3298, 1749, 1692, 1638, 1512, 1455, 1359, 1206, 1179, 1104, 750, 696 cm^{-1} .

【0098】[実施例12]

3-[(2S)-2-(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-2-カルボン酸メチルエステル

(2S)-2-(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)プロピオン酸 (295mg, 1.0mmol) および 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-2-カルボン酸メチルエステル (211mg, 1.1

mmol, 1.1eq.) から実施例1と同様の方法により、標記化合物 (128mg, 29%) を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.32 (s, 3H), 2.84-3.32 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.14-5.00 (m, 5H), 6.21 (br, 1H), 6.66-7.25 (m, 9H).

IR (KBr) λ_{max} : 3334, 2950, 1746, 1647, 1611, 1500, 1452, 1434, 1218, 1182, 1116, 747, 630 cm^{-1} .

【0099】[実施例13]

(3S)-2-[(2S)-2-(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル

(2S)-2-(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)プロピオン酸 (354mg, 1.2mmol, 1.5eq.) および (3S)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (193mg, 0.80mmol) から実施例1と同様の方法により、標記化合物 (34mg, 9%) を淡黄色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.32 (s, 6H), 3.00-3.26 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 4.63-4.82 (m, 2H), 4.94 (q, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 5.31 (m, 1H), 6.94-7.28 (m, 8H).

IR (KBr) λ_{max} : 3310, 2926, 1743, 1692, 1644, 1509, 1452, 1434, 1356, 1200, 1176, 1122 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -33.1^\circ$ ($c=0.34$, CHCl_3).

【0100】[実施例14]

3-(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-2-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロピリド[2, 3-b]アズシン-1-酢酸エチルエステル

(2S)-アセチルチオ-3-フェニルプロピオン酸ジシクロヘキシルアミン塩 (178mg, 0.44mmol, 1.1eq.) を5%重硫酸カリウム水溶液に懸濁し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後減圧下溶媒を留去した。残渣を、アルゴン雰囲気下、塩化メチレン (5.0ml) に溶解し、氷冷下にてトリエチルアミン (60%, 0.42mmol, 1.1eq.) およびベンゾトリアゾール-1-イルトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩 (184mg, 0.42mmol, 1.1eq.) を加えた後に、3-アミノ-2-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロピリド[2, 3-b]アズシン-1-酢酸エチルエステル (110mg, 0.40mmol) の塩化メチレン溶液 (2.0ml) を加え、氷冷下で10分間、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム

で乾燥させた。逕過後減圧下溶媒を留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、標記化合物（134mg, 70%）を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.68-1.81 (m, 2H), 2.04-2.17 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.83-3.34 (m, 4H), 4.13 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.16-4.39 (m, 2H), 4.58-5.10 (m, 2H), 6.95-7.31 (m, 6H), 7.62 (dd, 1H, $J=1.3\text{Hz}$, 6.4Hz), 8.37 (dd, 1H, $J=1.5\text{Hz}$, 4.4Hz).

IR (KBr) λ_{max} : 3370, 2986, 2938, 1746, 1659, 1575, 1503, 1437, 1356, 1197, 750, 630 cm^{-1} .

【0101】[実施例15]

3-[(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 2-b]アゼピン-1-酢酸エチルエステル

(2S)-アセチルチオ-3-フェニルプロピオン酸ジシクロヘキシルアミン塩（174mg, 0.43mmol, 1.1eq.）および3-アミノ-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 2-b]アゼピン-1-酢酸エチルエステル（83mg, 0.39mmol）から、実施例14と同様の方法にて標記化合物（91mg, 82%）を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 2.33 (s, 3H), 2.85-3.23 (m, 6H), 4.16 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.24-4.67 (m, 4H), 7.22-7.39 (m, 7H), 8.43 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$).

IR (neat) λ_{max} : 3016, 1749, 1668, 1515, 1452, 1419, 1395, 1212, 750, 699, 666 cm^{-1} .

【0102】[実施例16]

3-[(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]アゼピン-1-酢酸エチルエステル

(2S)-アセチルチオ-3-フェニルプロピオン酸ジシクロヘキシルアミン塩（308mg, 0.76mmol, 1.1eq.）および3-アミノ-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[2, 3-b]アゼピン-1-酢酸エチルエステル（182mg, 0.69mmol）から、実施例14と同様の方法にて標記化合物（301mg, 93%）を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.04-2.52 (m, 2H), 2.32, 2.40 (each s, 3H), 2.61-3.28 (m, 3H), 4.12 (q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 4.02-4.23 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 7.02-7.22 (m, 6H), 7.49-7.62 (m, 1H), 8.32 (d, 1H, $J=4.2\text{Hz}$).

IR (KBr) λ_{max} : 3370, 3004, 2944, 1746, 1686, 1581, 1440, 1401, 1203, 750, 630 cm^{-1} .

【0103】[実施例17]

3-[(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]アゼピン-1-酢酸エチルエステル

(2S)-アセチルチオ-3-フェニルプロピオン酸ジシクロヘキシルアミン塩（31.2mg, 77 μmol , 1.1eq.）および3-アミノ-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3, 4-b]アゼピン-1-酢酸エチルエステル（19.0mg, 70 μmol ）から、実施例14と同様の方法にて標記化合物（31mg, 92%）を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.68-1.92 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.40-3.38 (m, 3H), 4.05-5.00 (m, 6H), 6.99-7.22 (m, 6H), 8.38-8.42 (m, 2H).

IR (KBr) λ_{max} : 3370, 2932, 1749, 1668, 1497, 1434, 1392, 1356, 1299, 1197, 1131, 1026, 729, 699 cm^{-1} .

【0104】[実施例18]

(3S)-3-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ピリド[2, 3-b]チアゼピン-5-酢酸エチルエステル

(3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ピリド[2, 3-b]チアゼピン-5-酢酸エチルエステル（152mg, 0.40mmol）をジクロロメタン（2.0ml）に溶解し、氷冷下にてトリフルオロ酢酸（2.0ml）を加え、そのままの温度で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し3-アミノ体を得た。(2S)-アセチルチオ-3-フェニルプロピオン酸ジシクロヘキシルアミン塩（195mg, 0.48mmol, 1.2eq.）を5%重硫酸カリウム水溶液に懸濁し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、逕過後減圧下溶媒を留去した。残査をジクロロメタン（2.0ml）に溶解し、氷冷下にて3-アミノ体のジクロロメタン溶液（1.0ml）、トリエチルアミン（56.0 μl , 0.40mmol, 1.0eq.）、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン（78.0mg, 0.48mmol, 1.2eq.）および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（92.0mg, 0.48mmol, 1.2eq.）を加え、そのままの温度で6時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈した後、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、逕過後減圧下溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、標記化合物（51mg, 26%）を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 2.32

(s, 3H), 2.80-3.37 (m, 4H), 3.80-4.85 (m, 6H), 7.11 (dd, 1H, J=8.4Hz, 8.6Hz), 7.22 (s, 5H), 7.35 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.62 (d, 1H, J=8.4Hz).

IR (KBr) λ_{\max} : 3358, 2986, 1746, 1677, 1503, 1434, 1203, 1137, 909, 737, 702 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -174^\circ$ (c=0.14, CHCl_3).

【0105】[実施例19]

(3S)-3-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ピリド[2,3-b]オキサゼピン-5-酢酸エチルエステル

(2S)-アセチルチオ-3-フェニルプロピオン酸ジシクロヘキシルアミン塩 (982mg, 2.4mmol, 1.1eq.) および (3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ピリド[2,3-b]オキサゼピン-5-酢酸エチルエステル (1.03g, 2.2mmol) から実施例18と同様の方法により、標記化合物 (80mg, 8%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (t, 3H, J=7.0Hz), 2.34 (s, 3H), 2.83-3.52 (m, 4H), 3.90-4.34 (m, 6H), 6.51 (br, 1H), 7.01-7.32 (m, 8H).

IR (neat) λ_{\max} : 3352, 2980, 1749, 1632, 1530, 1377, 1356, 1197, 1131, 1026, 699, 630 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -58.2^\circ$ (c=0.84, CHCl_3).

【0106】[実施例20]

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (469mg, 1.00mmol) をメタノール (4.0ml) に溶解し、30分間アルゴンで脱気した。その後、氷冷下にて、アルゴンで30分間脱気した1N水酸化ナトリウム水溶液 (6.0ml) を加え、脱気しながら室温で30分間攪拌した。氷冷下にて5%硫酸水素カリウム水溶液を加え中和 (pH5) し、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過後減圧下溶媒を留去した。残渣をペンタンに懸濁させろ過し、標記化合物 (431mg, quant.) を淡黄色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (d, 3H, J=5.5Hz), 1.97 (d, 1H, J=8.6Hz), 3.06-3.18 (m, 4H), 3.37-3.63 (m, 2H), 4.59-5.07 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 7.17-7.37 (m, 10H).

IR (KBr) λ_{\max} : 3298, 3028, 2926, 1734, 1623, 1527, 1500, 1455, 1194, 744, 696 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -7.16^\circ$ (c=0.13, CHCl_3).

【0107】[実施例21]

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (310mg, 0.57mmol) から実施例20と同様の方法により、標記化合物 (108mg, 39%) を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.81-3.20 (m, 4H), 3.29-3.81 (m, 4H), 4.22-4.71 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 6.91-7.32 (m, 13H).

IR (KBr) λ_{\max} : 3330, 3058, 3028, 1731, 1626, 1527, 1497, 1452, 1197, 744, 699 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -13.4^\circ$ (c=0.10, CHCl_3).

【0108】[実施例22]

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-メチル-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-3-メチル-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (53.0mg, 0.11mmol) から実施例20と同様の方法により、標記化合物 (15mg, 32%) を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (d, 3H, J=6.8Hz), 1.02 (d, 3H, J=7.2Hz), 2.08 (m, 1H), 3.03-3.63 (m, 4H), 4.58-5.32 (m, 5H), 7.11-7.21 (m, 9H).

IR (KBr) λ_{\max} : 3692, 3004, 1713, 1605, 1437, 1362, 1221, 1092 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = -6.00^\circ$ (c=0.055, CHCl_3).

【0109】[実施例23]

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソエチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソエチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (82.0mg, 0.18mmol) から実施例20と同様の方法により、標記化合物 (60mg, 84%) を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02 (d, 1H, J=8.8Hz), 3.05-3.69 (m, 4H), 4.06-4.30 (m, 3H), 4.39-4.79 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 9H).

IR (KBr) λ_{\max} : 3310, 1926, 1734, 1629, 1524, 1500, 1452, 1293, 1197, 744, 696 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = 6.70^\circ$ ($c = 0.11$, CHCl_3).

【0110】[実施例24]

(3S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-ベンジル-3-メルカプト-1-オキソプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸

(3S)-2-[(2S)-2-[(2S)-3-アセチルチオ-2-ベンジル-1-オキソプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (56mg, 0.12mmol) から、実施例20と同様の方法にて標記化合物 (48mg, 95%) を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (d, 3H, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.55-2.95 (m, 4H), 3.20-3.83 (m, 3H), 4.48-5.25 (m, 4H), 6.36-6.64 (m, 1H), 7.10-7.34 (m, 9H).

IR (KBr) λ_{\max} : 3304, 3028, 2926, 1734, 1626, 1533, 1497, 1455, 1377, 1197, 747, 699 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = 9.74^\circ$ ($c = 0.48$, CHCl_3).

【0111】[実施例25]

(3S)-2-[(2S)-2-[(2S)-3-ベンジルチオ-2-メルカプト-1-オキソプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸

(3S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-アセチルチオ-3-ベンジルチオ-1-オキソプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (103mg, 0.20mmol) から実施例20の合成法と同様の方法にて、標記化合物 (76mg, 83%) を淡黄色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (d, 3H, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.30 (d, 1H, $J = 5.9\text{Hz}$), 2.82-2.99 (m, 2H), 3.08-3.24 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 4.70-5.34 (m, 3H), 7.20 (s, 4H), 7.26 (s, 5H).

IR (KBr) λ_{\max} : 3297, 3028, 2980, 2926, 1734, 1626, 1524, 1497, 1455, 1197, 747, 699 cm^{-1} .

【0112】[実施例26]

(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]インドリン-2-カルボン酸

(2S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]インドリン-2-カルボン酸メチルエステル (62.0mg, 0.14mmol) から実施例20と同様の方法により、標記化合物 (48mg, 86%) を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (d, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.99

(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.06-3.63 (m, 6H), 5.02 (m, 1H), 6.79 (br, 1H), 7.09-7.63 (m, 9H).

IR (KBr) λ_{\max} : 3304, 2926, 1734, 1632, 1527, 1485, 1452, 1200, 750, 696 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = -89.3^\circ$ ($c = 0.12$, CHCl_3).

【0113】[実施例27]

(3S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸

(3S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (103mg, 0.20mmol) から実施例20と同様の方法により、標記化合物 (80mg, 89%) を黄色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (d, 3H, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.02-3.66 (m, 6H), 4.66-5.15 (m, 2H), 5.49 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 5H), 7.35 (d, 1H, $J = 6.4\text{Hz}$), 8.05 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, $J = 6.4\text{Hz}$).

IR (KBr) λ_{\max} : 3239, 3064, 2926, 2548, 1719, 1635, 1527, 1452, 1431, 1305, 1230, 1203, 738, 699 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = 118^\circ$ ($c = 0.12$, MeOH).

【0114】[実施例28]

(3S)-7-アミノ-2-[(2S)-2-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸

(3S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]-7-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (44.0mg, 0.093mmol) から実施例20と同様の方法により、標記化合物 (15mg, 38%) を淡黄色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (d, 3H, $J = 5.8\text{Hz}$), 2.03 (d, 1H, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.99-3.60 (m, 4H), 3.79-3.84 (m, 2H), 4.45-4.67 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 6.80-7.56 (m, 7H), 8.73 (m, 1H).

IR (KBr) λ_{\max} : 3304, 2926, 1692, 1554, 1512, 1452, 1392, 1197, 732, 651 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = -3.63^\circ$ ($c = 0.14$, CHCl_3).

【0115】[実施例29]

(3S)-2-[(2S)-2-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-1-オキソプロピル]-7-(ピロール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カル

ボン酸

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-7-(ピロール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (54mg, 0.10mmol) から実施例 20 と同様の方法により、標記化合物 (41mg, 83%) を淡黄色アモルファス状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (d, 3H, J=5.5Hz), 1.96 (d, 1H, J=8.8Hz), 3.05-3.63 (m, 6H), 4.70-5.07 (m, 2H), 5.33 (m, 1H), 6.33 (d, 2H, J=1.5Hz), 7.03 (d, 2H, J=1.5Hz), 7.16-7.22 (m, 8H).
IR (KBr) λ_{max}: 3304, 2962, 1728, 1623, 1518, 1455, 1338, 1200, 909, 729, 702, 648cm⁻¹.
[α]_D = 32.9° (c=0.041, CHCl₃).

【0116】[実施例30]

3-[(2S)-2-((2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,3-ベンゾ[b]オキサジンを2-カルボン酸
3-[(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,3-ベンゾ[b]オキサジンを2-カルボン酸メチルエステル (94mg, 0.20mmol) から実施例 20 と同様の方法により、標記化合物 (61mg, 73%) を黄色アモルファス状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.01 (d, 1H, J=8.6Hz), 3.09-3.18 (m, 2H), 3.88-4.32 (m, 3H), 4.49 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 6.69-7.30 (m, 9H).
IR (KBr) λ_{max}: 3292, 1725, 1629, 1479, 1455, 1407, 1353, 1212, 1104, 753, 699cm⁻¹.

【0117】[実施例31]

3-[(2S)-2-((2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-2-カルボン酸

3-[(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-2-カルボン酸メチルエステル (89mg, 0.20mmol) から実施例 20 と同様の方法により、標記化合物 (62mg, 74%) を淡黄色アモルファス状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.31 (d, 3H, J=6.4Hz), 1.95 (d, 1H, J=8.1Hz), 3.07-3.15 (m, 2H), 3.43-3.83 (m, 2H), 4.65-5.14 (m, 3H), 6.71-7.20 (m, 9H).
IR (KBr) λ_{max}: 3316, 1916, 1737, 1632, 1500, 1452, 1299, 1209, 747, 696cm⁻¹.

【0118】[実施例32]

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸

(3S)-2-[(2S)-2-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-1-オキソプロピル]-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル (34mg, 0.071mmol) から実施例 20 と同様の方法により、標記化合物 (20mg, 67%) を淡黄色アモルファス状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (d, 3H, J=5.5Hz), 1.98 (d, 1H, J=8.4Hz), 2.3 (s, 3H), 3.13-3.71 (m, 6H), 4.64-5.29 (m, 3H), 6.91-7.50 (m, 8H).
IR (KBr) λ_{max}: 3310, 1926, 1731, 1629, 1518, 1452, 1338, 1200, 987, 903, 822, 744, 696cm⁻¹.
[α]_D = -3.86° (c=0.19, CHCl₃).

【0119】[実施例33]

3-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロピリド[2,3-b]アゾシン-1-酢酸

3-[(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロピリド[2,3-b]アゾシン-1-酢酸エチルエステル (131mg, 0.27mmol) から、実施例 20 と同様の方法にて標記化合物 (90mg, 81%) を無色アモルファス状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66-2.04 (m, 2H), 2.65-3.39 (m, 6H), 4.04-4.74 (m, 5H), 7.06-7.33 (m, 6H), 7.74 (d, 1H, J=6.4Hz), 8.40 (d, 1H, J=3.5Hz).

IR (KBr) λ_{max}: 3316, 3028, 2938, 2860, 1740, 1644, 1575, 1518, 1437, 1305, 1209, 747, 702cm⁻¹.

MS (FAB: m/z): 414 (M⁺+1).

【0120】[実施例34]

3-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,2-b]アゼピン-1-酢酸

3-[(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,2-b]アゼピン-1-酢酸エチルエステル (152mg, 0.32mmol) から、実施例 20 と同様の方法にて標記化合物 (122mg, 94%) を無色アモルファス状物質として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.96-2.14 (m, 1H), 2.79-3.19 (m, 4H), 3.34-3.73 (m, 3H), 4.31-4.81 (m, 4H), 7.31-7.44 (m, 6H), 7.57 (d, 1H, J=7.5Hz), 8.40 (d, 1H, J=3.8Hz).

IR (KBr) λ_{\max} : 3328, 3064, 3028, 2938, 1659, 1584, 1518, 1455, 1395, 1215, 1185, 747, 699, 666, 612 cm^{-1} .

MS (FAB: m/z): 400 ($M^+ + 1$).

【0121】[実施例35]

3-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,3-b]アゼピン-1-酢酸

3-[(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,3-b]アゼピン-1-酢酸エチルエステル (301mg, 0.64mmol) から、実施例20と同様の方法にて標記化合物 (228mg, 90%) を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39-2.09 (m, 1H), 2.47-3.17 (m, 2H), 3.46 (dd, 2H, $J=7.7\text{Hz}$, 14.9Hz), 4.29-4.49 (m, 4H), 4.66-5.09 (m, 2H), 6.94-7.32 (m, 6H), 7.63 (d, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 8.33 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$).

IR (KBr) λ_{\max} : 3328, 3028, 2944, 1737, 1647, 1581, 1524, 1437, 1413, 1221, 1116, 792, 747, 699, 612 cm^{-1} .

MS (FAB: m/z): 400 ($M^+ + 1$).

【0122】[実施例36]

3-[(2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]アゼピン-1-酢酸

3-[(2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ]-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[3,4-b]アゼピン-1-酢酸エチルエステル (31mg, 70 μmol) から、実施例20と同様の方法にて標記化合物 (8mg, 28%) を無色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88-1.21 (m, 1H), 2.53-2.74 (m, 2H), 3.01-3.64 (m, 4H), 4.10-4.65 (m, 4H), 7.22-7.26 (m, 6H), 8.41 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 8.49 (s, 1H).

IR (KBr) λ_{\max} : 3328, 3034, 2926, 2530, 2248, 1734, 1656, 1500, 1434, 1395, 1344, 1221, 1197, 909 cm^{-1} .

MS (FAB: m/z): 400 ($M^+ + 1$).

【0123】[実施例37]

(3S)-3-((2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ピリド[2,3-b]チアゼピン-5-酢酸

(3S)-3-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ピリド[2,3-b]チアゼピン-5-酢酸エチルエステル (51mg, 0.10mmol) から実施例20と同様の方法により、標記化合物 (43mg, quant.) を淡黄色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.97 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 2.92-3.25 (m, 4H), 3.53-5.02 (m, 4H), 7.23-7.57 (m, 8H).

IR (KBr) λ_{\max} : 3316, 2926, 1656, 1437, 1197, 1140, 909, 813, 729, 699, 648 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = -177$ ($c=0.13$, CHCl_3).

【0124】[実施例38]

(3S)-3-((2S)-2-メルカプト-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ピリド[2,3-b]オキサゼピン-5-酢酸

(3S)-3-((2S)-2-アセチルチオ-1-オキソ-3-フェニルプロピルアミノ)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ピリド[2,3-b]オキサゼピン-5-酢酸エチルエステル (80mg, 0.17mmol) から実施例20と同様の方法により、標記化合物 (69mg, quant.) を淡黄色アモルファス状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.04 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 2.96-3.76 (m, 5H), 4.02-4.08 (m, 3H), 6.72-6.94 (m, 2H), 7.01-7.38 (m, 7H).

IR (neat) λ_{\max} : 3310, 3028, 1731, 1647, 1536, 1455, 1416, 1200, 747, 702 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = -20.5$ ($c=0.59$, CHCl_3).

【0125】

【発明の効果】本発明の化合物は、強力なACE阻害作用とNEP阻害作用を示す。したがって、本発明の化合物は、ACE阻害作用およびNEP阻害作用が有用であると考えられる病態、例えば、高血圧、うっ血性心不全、心筋梗塞中またはこれに伴う心機能不全等の心血管疾患、腎不全、シクロスポリン誘発腎障害等の腎疾患、緑内障、高アルドステロン症、急性ならびに慢性の痛みの治療薬もしくは予防薬として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	コード (参考)
A 6 1 P 27/02		A 6 1 K 31/00	6 2 7 A 4 C 0 8 6
43/00			6 4 3 D 4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/404			6 4 3 J
31/4353		31/40	6 0 7
31/472		31/435	6 0 1
31/4725		31/47	6 0 4
31/517			6 0 5
31/538		31/505	6 0 5
31/55		31/535	6 0 7
31/5513		31/55	
31/553			6 0 2
31/554			6 0 4
C 0 7 D 217/26			6 0 5
239/74		C 0 7 D 217/26	
265/14		239/74	
401/04		265/14	
471/04	1 2 1	401/04	
498/04	1 1 6	471/04	1 2 1
513/04	3 9 1	498/04	1 1 6
		513/04	3 9 1
(72)発明者 内堀 剛洋		(72)発明者 古城 健太郎	
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地 ト		福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地 ト	
ーアエイヨー株式会社福島研究所内		ーアエイヨー株式会社福島研究所内	
(72)発明者 渡辺 宜明		Fターム(参考) 4C034 AN03	
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地 ト		4C056 AA02 AB01 AC02 AD03 AE02	
ーアエイヨー株式会社福島研究所内		DB03 DC04	
(72)発明者 佐藤 秀実		4C063 AA01 BB02 CC15 DD10 EE01	
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地 ト		4C065 AA02 BB14 CC01 DD02 EE02	
ーアエイヨー株式会社福島研究所内		HH09 JJ04 JJ06 KK01 LL01	
(72)発明者 山田 慎一		PP01	
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地 ト		4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 CC16	
ーアエイヨー株式会社福島研究所内		EE09 EE19 FF07 GG07 GG08	
(72)発明者 木村 哲夫		HH02 UU01	
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地 ト		4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC30	
ーアエイヨー株式会社福島研究所内		CB11 CB22 CB30 MA04 NA14	
		ZA36 ZA42 ZA81	
		4C204 BB01 CB03 DB25 EB02 FB20	
		GB01	

THIS PAGE BLANK (USPTO)